INVESTIGACIÓN Y CIENCIA
Octubre 2014 InvestigacionyCiencia.es
Edición española de SCIENTIFIC AMERICAN

BIOLOGÍA
La nueva herencia epigenética

NEUROCIENCIA
Bases neuronales de la ansiedad

MATEMÁTICAS
100 años con Martin Gardner

El agujero negro en el origen del tiempo

¿Vivimos en un espejismo holográfico de otra dimensión?

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA
EL AGUJERO NEGRO EN EL ORIGEN DEL TIEMPO | HERENCIA EPIGENÉTICA | 100 AÑOS CON MARTIN GARDNER
N.º 457
OCTUBRE 2014



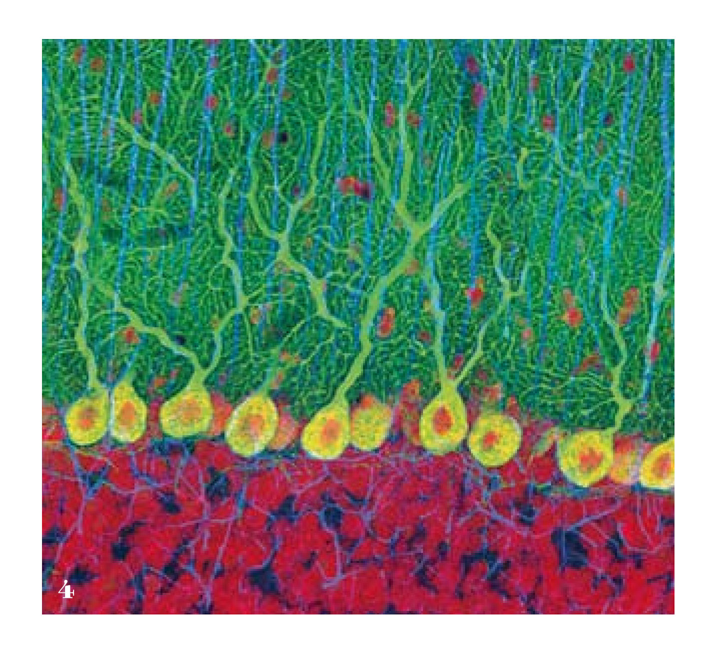
6,50 EUROS

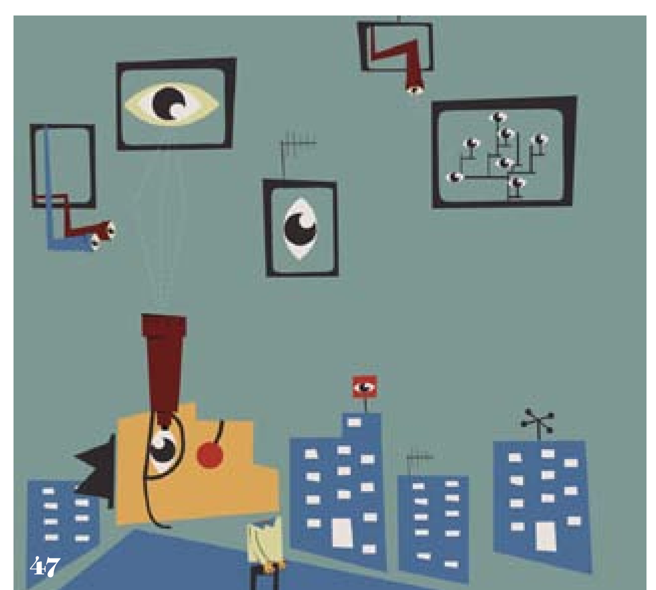
INVESTIGACIÓN Y CIENCIA
Octubre 2014, Número 457

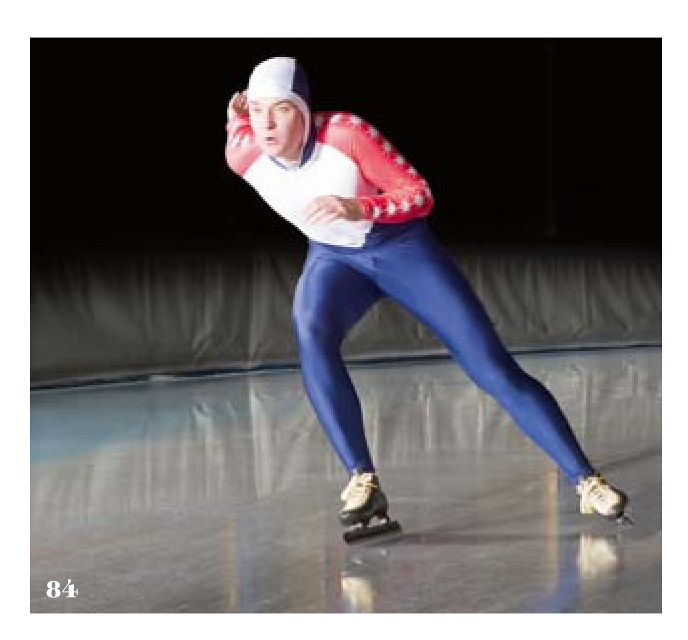
16

ARTÍCULOS

CORTESÍA DE NASA/CXC/RUTGERS/K. ERIKSEN ET AL. Y DSS (*remanente de la supernova de Tycho*)


4


47


84

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

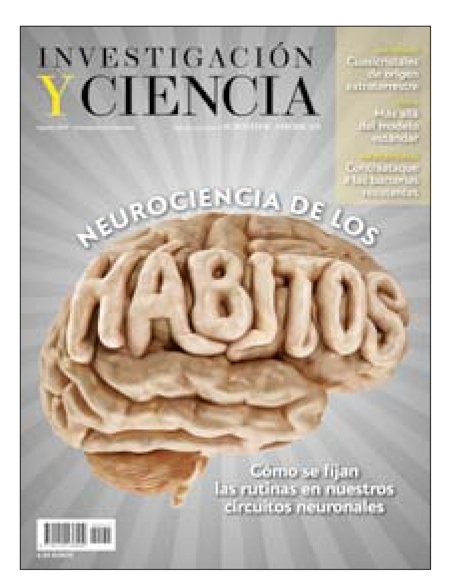
SECCIONES

EN PORTADA



La teoría de la gran explosión postula que todo el universo observable estuvo una vez contenido en un punto de volumen nulo y densidad infinita. Según un estudio reciente, sin embargo, el cataclismo que engendró nuestro cosmos podría haber sido otro: la formación de un agujero negro en un universo mayor, con cuatro dimensiones espaciales. El cosmos que percibimos sería un subespacio tridimensional dentro de ese suprauniverso. Imagen de Kenn Brown, Mondolithic Studios.

redaccion@investigacionyciencia.es



Agosto 2014

MITOSIS ANÓMALA

En el artículo «Desequilibrio genómico en el síndrome de Down» [por David González Knowles; Investigación y Ciencia, agosto de 2014], se especifica cómo afecta el cromosoma extra característico de dicho trastorno a la producción de transcritos de ARN controlada por ese cromosoma y cómo influye todo ello sobre el resto del genoma.

El hallazgo se ha obtenido gracias a una pareja de gemelos monocigóticos, uno de los cuales nació sano y el otro con trisomía del cromosoma 21. Sin embargo, el artículo no aclara qué mecanismo pudo haber provocado la aparición de la trisomía, la cual habría tenido lugar tras un fallo en la división celular después de la separación de los embriones.

La no disyunción en la meiosis (fase I o fase II) puede dar lugar a la formación de monosomías y trisomías una vez realizada la fusión de los gametos resultantes de ese proceso meiótico anormal (en la especie humana, al parecer durante la ovogénesis). Pero, una vez obtenido el cigoto, no se explica cómo en las sucesivas mitosis puede aparecer este fenómeno.

El sistema de control del ciclo celular da lugar a que se produzca una ronda de replicación del ADN en cada interfase. Si este sistema activa la fase mitótica antes de completar la replicación del ADN, la célula entra en una mitosis suicida, con sus cromosomas parcialmente replicados. Por otra parte, numerosos estudios de fusión nuclear de células en diferentes etapas del ciclo (G1, S y G2) han observado cómo se autorregulan las células resultantes en lo que respecta al conjunto del genoma, pero no a cromosomas individuales.

A la vista de lo anterior, desearía saber qué mecanismo podría explicar el caso de los gemelos monocigóticos a los que se refiere el artículo.

Roberto Burgos Muñoz
Alcobendas, Madrid

Responde González Knowles: *Existen diferentes hipótesis sobre cómo podría ocurrir este tipo de gemelación, en la cual se generan dos individuos con el mismo genoma pero con diferente cariotipo. Para explicar el fenómeno, debemos considerar primero sus dos características principales: la división del embrión que produjo la gemelación y el mecanismo por el cual pudo producirse la diferencia en el cariotipo.*

Se ha visto que la apoptosis de células en el embrión es capaz de producir un proceso de gemelación. Ello se debe a que un proceso apoptótico puede llevar a la separación de las células que componen la masa que originará el embrión (ICM, por las siglas en inglés de inner cell mass*). Esta separación puede originar dos ICM separadas, cada una de ellas capaz de formar su propio embrión.*

El mecanismo molecular por el cual se producen diferencias de cariotipo no se conoce en todos sus detalles. Sin embargo, se ha observado que los errores en la mitosis son relativamente frecuentes durante el desarrollo antes de la implantación del embrión, sobre todo en procesos de fecundación in vitro, como fue el caso de los gemelos aludidos en el artículo. (No está claro si la dicha frecuencia difiere o no de la que se da en condiciones naturales.)

Aunque los motivos pueden ser diversos, una posibilidad radica en el hecho de que el genoma del embrión no se activa hasta alcanzar el estadio de ocho células. Antes de eso, las divisiones dependen por completo de los transcritos y las proteínas maternas del oocito. La correcta activación de mecanismos de checkpoint*, que evitan la división cuando la mitosis no se ha completado correctamente, necesitan niveles altos de los componentes que los caracterizan. Si tales niveles no son lo suficientemente elevados, podrían no activarse de la manera correcta y permitir divisiones aberrantes. En condiciones normales, esas células aberrantes no serían viables y se eliminarían mediante apoptosis, por lo que no afectarían demasiado al desarrollo.*

A partir de esta información, podemos aventurar una posible explicación para el caso de los gemelos monocigóticos a los que hace referencia el artículo. Si se produjese un mosaicismo en el embrión durante las primeras divisiones, se iniciaría un proceso de apoptosis que eliminaría aquellas células de cariotipo aberrante inviables. Tal vez ello condujese a la formación de dos ICM con las células viables restantes. El origen de los gemelos podría explicarse si estas dos ICM estuviesen formadas por grupos de células viables diferentes: por un lado, las células trisómicas (uno de los pocos casos en que el cariotipo aberrante aun es viable) y, por otro, las células de cariotipo normal.

GUERRA (CASI) GANADA

En la nota «Guerra al tracoma», extractada de un artículo de 1964 [por Daniel C. Schlenoff para la sección «Hace 50, 100 y 150 años» Investigación y Ciencia, enero de 2014], se menciona que el número de afectados por dicha enfermedad, causante de ceguera, ascendía hace medio siglo a unos 500 millones de personas.

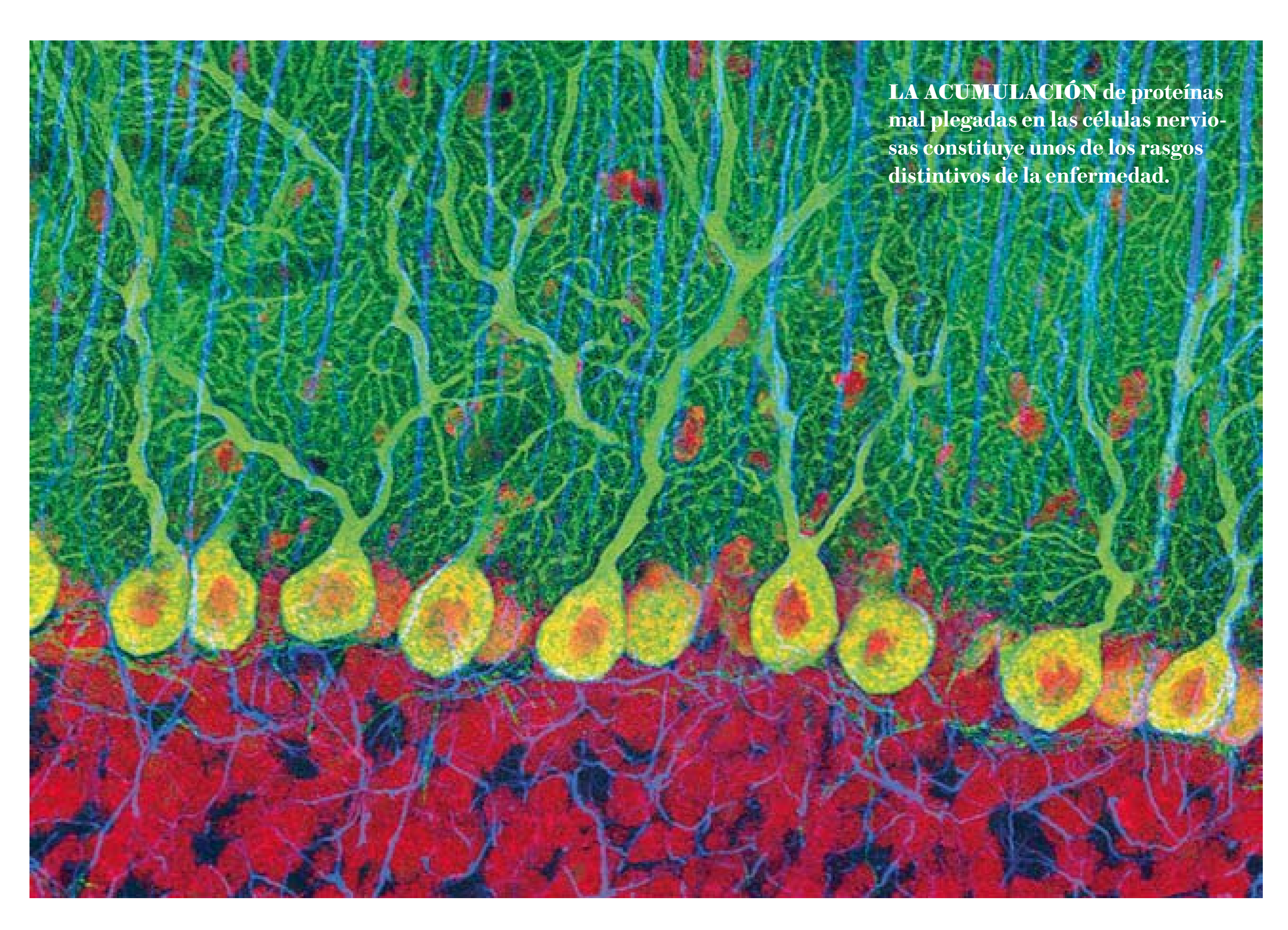
Tal vez interese a los lectores saber que, desde entonces, el número de afectados ha caído hasta los 21,4 millones. Si bien una fracción de esa reducción tan drástica se debe a las mejoras generalizadas en las medidas de higiene y en las condiciones de vida, buena parte obedece a un programa global de la Organización Mundial de la Salud para erradicar la enfermedad. Dicha iniciativa, bautizada como SAFE por sus siglas en inglés, se basa en cuatro pilares: cirugía para la triquiasis (trastorno por el que las pestañas crecen hacia el ojo), antibióticos, limpieza facial y mejoras ambientales.

Hugh Taylor
Escuela de Población y Salud Global de Melbourne, Australia

CARTAS DE LOS LECTORES

Investigación y Ciencia agradece la opinión de los lectores. Le animamos a enviar sus comentarios a:
PRENSA CIENTÍFICA, S.A.
Muntaner 339, pral. 1.ª, 08021 BARCELONA
o a la dirección de correo electrónico:
redaccion@investigacionyciencia.es

La longitud de las cartas no deberá exceder los 2000 caracteres, espacios incluidos. Investigación y Ciencia se reserva el derecho a resumirlas por cuestiones de espacio o claridad. No se garantiza la respuesta a todas las cartas publicadas.



LA ACUMULACIÓN de proteínas mal plegadas en las células nerviosas constituye unos de los rasgos distintivos de la enfermedad.

NEUROCIENCIA

Cuando las proteínas se descarrían

En general, el primer paso para tratar o prevenir una enfermedad consiste en identificar la causa. En los trastornos neurodegenerativos, el descubrimiento hace dos décadas de su desencadenante transformó el panorama: en todos ellos (el alzhéimer, el párkinson, la corea de Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica) se produce una acumulación de proteínas mal plegadas en las células cerebrales.

Cuando una proteína se pliega incorrectamente, la célula suele destruirla; pero el envejecimiento provoca errores en este mecanismo de control de calidad y las moléculas defectuosas comienzan a acumularse. En la corea de Huntington, por ejemplo, la proteína huntingtina, implicada en numerosas funciones de la célula, se pliega mal y se aglomera. Esta acumulación genera síntomas como problemas musculares, irritabilidad, pérdida de memoria, impulsividad acentuada y deterioro cognitivo.

Cada vez hay más pruebas de que la progresión del trastorno neurodegenerativo no solo obedece a la acumulación de proteínas anómalas, sino a la difusión de dichas proteínas de una célula a otra. Se ha comprobado que las moléculas aberrantes se desplazan así en el alzhéimer y el párkinson. Una serie de experimentos relatados en *Nature Neuroscience* el pasado agosto describe lo mismo en la corea de Huntington.

En tales pruebas, investigadores de Suiza han demostrado que la huntingtina mutada del tejido cerebral enfermo podría invadir el tejido cerebral sano cuando ambos permanecen próximos. Un mes después de la inyección de la proteína alterada en el cerebro de un ratón vivo, esta se había difundido por las neuronas de un modo similar a los priones, apunta Francesco Paolo Di Giorgio, de los Institutos Novartis de Investigación Biomédica de Basilea y director de la investigación. Los priones son proteínas mal plegadas que se desplazan por el cuerpo y transmiten sus propiedades nocivas a otras proteínas, como sucede en el mal de las vacas locas. Pero se ignora si las moléculas anómalas de la corea de Huntington pueden modificar a otras, como lo hacen los verdaderos priones, según Di Giorgio.

Todavía no se ha confirmado si la difusión de las proteínas defectuosas es esencial para la progresión de la enfermedad, señala Albert La Spada, genetista de la Universidad de California en San Diego, quien no ha participado en el estudio. Pero si se demuestra que lo es, los tratamientos podrían actuar sobre ese proceso. «Si descubrimos cómo sucede todo, tal vez podamos desarrollar tratamientos para impedirlo», explica La Spada. Y es posible que esas intervenciones sirvan también para otras enfermedades neurodegenerativas.

El próximo paso resulta crucial. Se intentará paralizar la difusión de las proteínas anómalas y comprobar si el bloqueo mejora los síntomas o frena el avance de la enfermedad. Hallar tratamientos contra esos trastornos es primordial. Solo en EE.UU. aparecen cada año 50.000 casos nuevos de párkinson y los expertos calculan que hasta el 2030 la prevalencia se duplicará, como mínimo, a causa del envejecimiento de la población.

—Tara Haelle

THOMAS DEERINCK, SCIENCE SOURCE

GEOFÍSICA

La próxima inversión magnética

Los polos magnéticos de la Tierra se han invertido varias veces a lo largo de la historia del planeta; la última, hace 780.000 años. Hace tiempo que los geofísicos creen que los polos podrían estar en proceso de intercambiar de nuevo sus posiciones. A la luz de algunos estudios recientes, puede que eso ocurra antes de lo previsto.

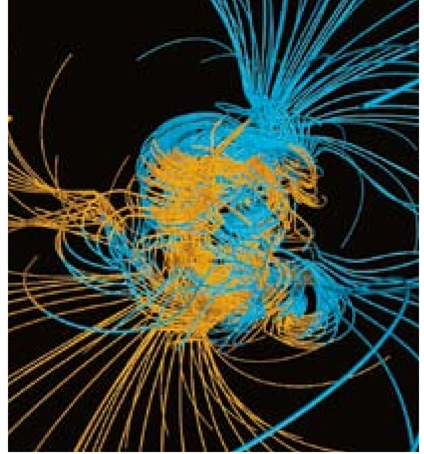
La red de satélites Swarm, de la ESA, ha observado que el campo magnético terrestre se está debilitando diez veces más deprisa de lo que se pensaba: un 5 por ciento cada diez años, en lugar de cada siglo. Esa merma tal vez indique la inminencia de la próxima inversión, la cual podría completarse antes de 2000 años. De hecho, el norte magnético parece estar desplazándose hacia Siberia.

Los expertos no conocen por completo qué provoca la inversión de los polos, pero coinciden en que el campo magnético del planeta presenta una configuración dipolar. El centro de la Tierra consta de un núcleo interior de hierro sólido y uno exterior de hierro líquido, muy buen conductor de la electricidad. Al calentarse en las proximidades del núcleo interior, el hierro líquido asciende, tras lo cual se enfría y se hunde de nuevo. La rotación terrestre retuerce su trayectoria, lo que genera un campo magnético con polos norte y sur que se perpetúa a sí mismo.

De tanto en tanto, el flujo de hierro líquido experimenta perturbaciones locales que invierten parcialmente el sentido del campo magnético, lo que debilita el campo total. Se ignora por qué se desencadenan esas perturbaciones. Parecen consecuencia inevitable de un sistema caótico, y aparecen a menudo en las simulaciones por ordenador. «Al igual que ocurre con un huracán, no podemos predecir [con exactitud] cuándo o dónde comenzará una inversión, a pesar de que conocemos bien la física básica del proceso», explica Gary Glatzmaier, geofísico de la Universidad de California en Santa Cruz. Por regla general, esas inversiones locales remiten pasados unos mil años. A veces, sin embargo, la contorsión se extiende y acaba por invertir la polaridad de todo el campo. De media, esos volteos se suceden cada 5000 años, si bien pueden ocurrir en tan solo 1000 años o demorarse hasta 20.0000.

Hay bastantes probabilidades de que el debilitamiento del campo magnético registrado por los satélites Swarm no acabe en





SIMULACIÓN del campo magnético terrestre en medio de un proceso de inversión.

una inversión completa. Como señala Glatzmaier, a lo largo de la historia geológica del planeta ha habido varios falsos comienzos. Y aunque ahora la intensidad del campo esté disminuyendo, su valor es hoy igual a la intensidad media a lo largo de millones de años. Al ritmo actual, el campo tendría que seguir debilitándose durante 2000 años antes de que comenzase la inversión.

Resulta difícil aventurar qué consecuencias tendría una inversión de los polos magnéticos para nuestras civilizaciones modernas, pero no parece probable que fueran desastrosas. Aunque el campo magnético constituye un blindaje esencial que nos protege de los peligrosos efectos de la radiación solar, el registro fósil no muestra que durante las inversiones pasadas se hayan producido extinciones masivas ni daños de consideración. Cabe dentro de lo posible que la inversión interfiriese con las redes eléctricas y los sistemas de comunicación: en el pasado, las perturbaciones magnéticas externas ya han quemado transformadores y causado apagones. Con todo, Glatzmaier no se muestra muy preocupado: «Dentro de mil años seguramente no tengamos tendidos eléctricos», asegura. «Habremos avanzado tanto que, casi con toda certeza, dispondremos de los medios técnicos necesarios para afrontar una inversión del campo magnético».

—*Annie Sneed*

¿QUÉ ES ESTO?

La gruesa capa de permafrost que subyace bajo la autopista de Alaska se está derritiendo, lo que está socavando la vía. «Está muy bacheada», asegura Tanis Davey, del Centro de Investigaciones del Yukón, donde se estudian los efectos sobre el permafrost del aumento anual de las temperaturas. El permafrost es una capa de roca o suelo helado que se extiende bajo el 20 por ciento de la superficie continental del planeta. Eso incluye varios tramos de la autopista de Alaska, la única ruta terrestre que une el territorio con el resto de EE.UU. y donde el espesor de la capa asciende a unos 20 metros. Desde hace tres veranos, los expertos del centro han estado tomando muestras de permafrost (*derecha*) a lo largo de los 2240 kilómetros de la carretera. Con ello pretenden documentar los efectos del calentamiento global sobre el suelo y predecir posibles daños futuros. Según el investigador Fabrice Calmels, autor de esta fotografía, el mantenimiento de las carreteras dañadas por la descongelación del permafrost cuesta unas diez veces más que el de una carretera media.

—*Kevin Schultz*



CORTESÍA DE GARY A. GLATZMAIER, UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, SANTA CRUZ Y PAUL H. ROBERTS, UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA, LOS ÁNGELES (*campo magnético*); CORTESÍA DE FABRICE CALMELS (*permafrost*)

ASTROFÍSICA

La historia familiar de los asteroides

Los asteroides constituyen los restos más puros del sistema solar primigenio. Sus propiedades aportan pistas sobre el proceso por el que una gigantesca nube de gas y polvo acabó convirtiéndose en nuestro actual sistema planetario. Esta gráfica, que incluye unos 45.000 asteroides que orbitan entre Marte y Júpiter, revela la existencia de familias que comparten características como su composición química (*colores*), radio de la órbita (*eje horizontal*) y la inclinación de esta (*eje vertical*).

Las rocas que presentan una composición química similar tienden a parecerse también en sus características orbitales. Ello sugiere un origen común: con gran probabilidad, un solo cuerpo de mayor tamaño. Según explica Jake VanderPlas, astrofísico de la Universidad de Washington, esos objetos voluminosos se habrían fragmentado al chocar entre sí a grandes velocidades en el abarrotado cinturón de asteroides. (La gráfica que reproducimos aquí fue diseñada por VanderPlas y el equipo de Željko Ivezić, de la misma universidad.) Por lo visto, ni siquiera la extrema violencia de aquellas colisiones logró romper por completo los lazos familiares.

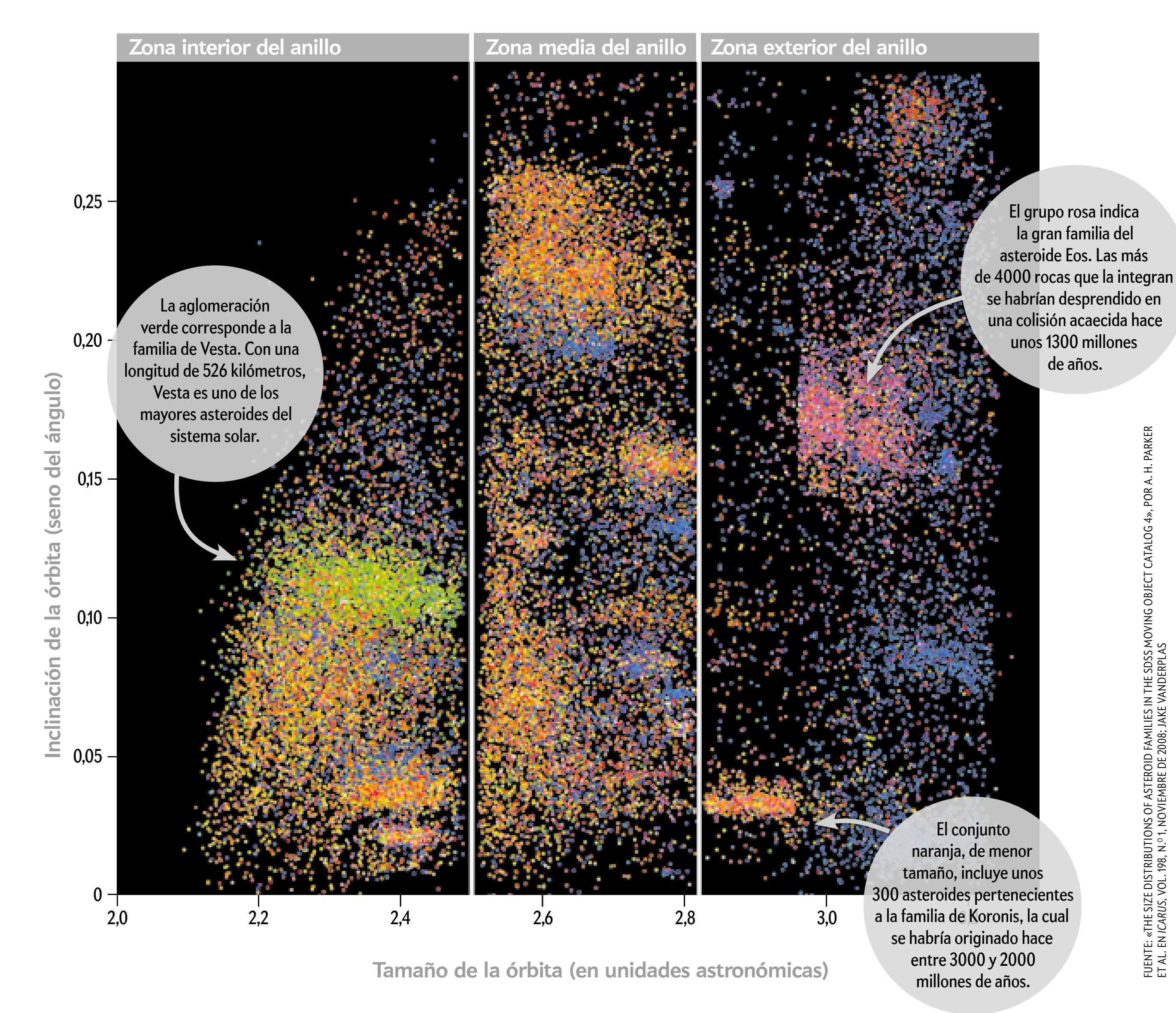
—Clara Moskowitz

Composición química

Los puntos azules indican asteroides de tipo C, la variedad más común. Ricos en carbono, presentan una superficie muy oscura.

Los puntos rojos corresponden a asteroides del tipo S, compuestos de hierro metálico mezclado con silicatos de hierro y magnesio.

Los puntos verdes representan asteroides de tipo V. Son similares a los de tipo S, pero incluyen más piroxenos (una clase de silicatos).



FUENTE: «THE SIZE DISTRIBUTIONS OF ASTEROID FAMILIES IN THE SDSS MOVING OBJECT CATALOG 4», POR A. H. PARKER ET AL. EN *ICARUS*, VOL. 198, N.º 1, NOVIEMBRE DE 2008; JAKE VANDERPLAS

BIOLOGÍA

Los animales voluminosos saben poner freno al cáncer

Hace cuarenta años, Richard Peto supuso que si cada célula viva presentaba en teoría la misma probabilidad de generar cáncer, los animales de gran tamaño sufrirían una mayor incidencia de la enfermedad porque poseen muchas más células y son más longevos que los de tamaño reducido. Pero cuando puso a prueba su idea, el epidemiólogo de la Universidad de Oxford, ahora de 71 años, comprobó que tal lógica no se cumplía en la naturaleza. Todos los mamíferos tienen más o menos las mismas posibilidades de contraer cáncer.

Los investigadores han barajado múltiples teorías para explicar la paradoja de Peto: una sostiene que el metabolismo acelerado de los animales pequeños genera más radicales libres cancerosos; otra plantea que la evolución ha dotado con más genes oncosupresores a los animales corpulentos. Aris Katzourakis, biólogo evolutivo en Oxford, cree que la capacidad del animal para acabar con los virus que saltan dentro y fuera del ADN genómico puede explicar en parte la paradoja, hipótesis que publica junto con otros colaboradores en el número de julio de *PLOS Pathogens*.

Estos virus saltadores, llamados retrovirus endógenos, pueden provocar mutaciones cancerosas en los puntos del genoma donde insertan sus genes. Dado que estos microorganismos han evolucionado en paralelo con los mamíferos durante millones de años, su material genético ha llegado a suponer entre el 5 y el 10 por ciento del genoma de la mayoría de los vertebrados (también el nuestro), aunque la mayor parte permanece inactivo.

Para determinar el modo en que estos virus influyen en el riesgo de cáncer, Katzourakis y su equipo estudió la relación entre el tamaño corporal y el número de retrovirus endógenos que se han integrado en el genoma de 38 especies de mamíferos en los últimos 10 millones de años. El número de ellos resultó ser inverso a la talla del animal. De este modo, los ratones han adquirido 3331 retrovirus, el ser humano 348 y los defines 55.

Aparentemente los animales grandes y longevos han desarrollado un mecanismo protector que limita el número de tales virus. «Un animal con una gran talla debe protegerse mejor contra el cáncer», explica Peto, que no ha intervenido en el estudio. El equipo de Katzourakis no ha descubierto el mecanismo, pero este conjetura que animales como las ballenas o los elefantes poseerían más genes antivíricos que restringirían la replicación vírica o resultarían más eficaces. «Se trata de una observación sorprendente», destaca Peto.

Tal vez ningún mecanismo explique por sí solo la paradoja de Peto. Los animales grandes deben haber elaborado varias estrategias para eludir el cáncer. Es una buena noticia, afirma el oncólogo Carlo Maley, de la Universidad de California en San Francisco. «Significa que puede haber muchas soluciones distintas para prevenir esta enfermedad.»

—Annie Sneed

El **8%** o más del genoma humano está compuesto por retrovirus endógenos.

THOMAS FUCHS (*ilustración*); CENTRO DE REGULACIÓN GENÓMICA (*neurona*)

AGENDA

CONFERENCIAS

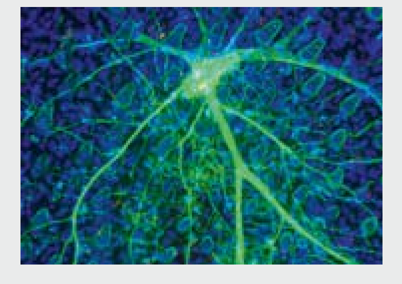
2 de octubre
El universo desconocido
Stuart Clark, astrofísico y escritor
Museo de las Ciencias Príncipe Felipe
Valencia
www.cac.es/astronomia > Actividades

8 de octubre
¿Y si no funcionaran los satélites?
Víctor Lanchares, Agrupación Astronómica de La Rioja
Casa de las Ciencias, Logroño
www.logroño.es/casadelasciencias

EXPOSICIONES

Moléculas de la vida
Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular
Parque de las Ciencias
Granada
www.parqueciencias.com

***Tree of Life*. La complejidad de la vida: De la célula al organismo vivo**
Centro de Regulación Genómica
Palacio Robert, Barcelona
www.crg.eu/en/event/tree-of-life



OTROS

15 y 16 de octubre – Simposio
Terapias oncológicas avanzadas
Fundación Ramón Areces
Madrid
www.fundacionareces.es

17 y 18 de octubre
II Jornadas de divulgación innovadora
Zaragoza
www.divulgacioninnovadora.com

Del 20 de octubre al 4 de diciembre - Curso
Viajar para conocer: El viaje científico de la Antigüedad a la Ilustración
Centro de Ciencias Humanas y Sociales del CSIC
Madrid
www.cchs.csic.es/es/viajarparaconocer

21 de octubre
Centenario Martin Gardner
Actos de celebración en todo el mundo
www.martin-gardner.org/Centennial.html

PALEOANTROPOLOGÍA

Cincuenta años de *Homo habilis*

El descubrimiento del «hombre hábil», en abril de 1964, desató un debate sobre la evolución humana que todavía hoy continúa

BERNARD WOOD

Hace medio siglo, el paleoantropólogo Louis Leakey y sus colaboradores plantearon una hipótesis polémica. Propusieron que un conjunto de fósiles hallados en el valle del Rift, en Tanzania, correspondían a una nueva especie de nuestro género. El anuncio de *Homo habilis* significó un giro importante en el campo de la paleoantropología. La búsqueda de los primeros humanos cambió de Asia a África y se inició un debate que perdura hasta nuestros días. Incluso con todo el registro fósil y las técnicas analíticas de los últimos cincuenta años, no hemos podido alcanzar una hipótesis convincente sobre el origen de *Homo*.

En 1960, la rama del árbol de la vida a la que pertenecen los homininos (los humanos actuales, sus antepasados y otras especies más próximas a los humanos que a los chimpancés y bonobos) parecía bastante sencilla. En la base se situaba *Australopithecus*, un mono-humano que los paleoantropólogos han venido recuperando en el sur de África desde los años veinte del siglo xx. Se pensaba que este ancestro había sido sustituido por el *Homo erectus* de Asia, más alto y dotado de un cerebro más voluminoso. Este se habría extendido hacia Europa para dar lugar a los neandertales, que a su vez se convertirían en *Homo sapiens*. Pero ¿qué había entre los australopitecinos y *H. erectus*? ¿Cómo era el primer humano?

Apuesta por África

Hasta los años sesenta, solo se habían encontrado fósiles de *H. erectus* en Asia. Pero tras recuperar instrumentos de piedra muy primitivos en la garganta de Olduvai, en Tanzania, Leakey estaba convencido de que hallaría ahí al primer fabricante de herramientas líticas, el cual suponía que pertenecería a nuestro género. Al igual que los australopitecinos, quizá nuestros antepasados humanos también se habrían originado en África. En 1931, Leakey empezó a prospectar y excavar sistemáticamente en la garganta de Olduvai, 33 años antes de que anunciara el descubrimiento de la nueva especie humana.

En la actualidad, los turistas llegan a la zona por caminos pavimentados en autobuses con aire acondicionado. Pero en los años treinta, durante la temporada de lluvias, el trayecto desde Nairobi podía llevar semanas. Los barrancos de Olduvai ofrecían la posibilidad extraordinaria de acceder a estratos muy antiguos, pero el trabajo de campo no era como hacer un pícnic en el parque. A menudo el agua escaseaba. Leakey y su equipo tuvieron que aprender a convivir con todos los animales salvajes de la zona, leones incluidos.

En 1955 descubrieron el primer indicio sobre el posible fabricante de herramientas: dos dientes de homininos. Pero, a diferencia de los dientes permanentes, estos eran de leche y no resultaba fácil identificar a qué taxón pertenecían. La perseverancia del equipo se vio recompensada en 1959, cuando la arqueóloga Mary Leakey, esposa de Louis, recuperó el cráneo de un adulto joven. Pero ese fósil todavía hoy causa extrañeza. Su pequeño cerebro, su gran cara, los caninos reducidos y los molares enormes, del tamaño de un pulgar, no eran en absoluto como los de *H. erectus*. En honor a sus grandes molares recibió el apodo de «Cascanueces».



EL PIE de *Homo habilis.*

MUSEO DE HISTORIA NATURAL/BIBLIOTECA DE IMÁGENES MARY EVANS

Dado que el cráneo de Cascanueces se halló en las mismas capas que las herramientas de piedra, los Leakey consideraron que, a pesar de su singular apariencia, correspondía al fabricante de herramientas que buscaban. Pero cuando Louis anunció el descubrimiento no tenía la intención de ampliar la definición de *Homo*. Si atribuía el fósil a nuestro género, ello eliminaría todas las diferencias importantes que hay entre los humanos y los australopitecinos. En su lugar, propuso un nuevo género y una nueva especie para este cráneo, *Zinjanthropus boisei* (hoy denominado *Paranthropus boisei*), apodado «Zinj».

En 1960, Jonathan Leakey, el hijo mayor de Louis y Mary, encontró la mandíbula y la parte superior del cráneo de un hominino joven. Fue apodado el «joven Johnny» y claramente no pertenecía a la misma especie que Zinj. En aquel momento, los Leakey empezaron a sospechar que este era el verdadero fabricante de útiles.

El paleoantropólogo Phillip Tobias, famoso por su trabajo en Sudáfrica, ya había empezado a analizar a Zinj, por lo que los Leakey le propusieron estudiar el cráneo juvenil. John Napier, especialista en anatomía de la mano, examinó los huesos de la muñeca y de la mano que se hallaron al lado del cráneo.

Junto al «joven Johnny» también se recuperó un pie de un individuo adulto; y, tres años más tarde, un cráneo que presentaba la mandíbula y el maxilar, así como un segundo cráneo muy fragmentado, con los dientes bien conservados. Napier estaba convencido de que los huesos de la mano del individuo juvenil

EL ENIGMA DE *HOMO*

¿QUIÉN ES PARIENTE DE QUIÉN?

Hace cincuenta años, la introducción de *Homo habilis* trastocó la imagen sobre la evolución de nuestro género y desde entonces sigue debatiéndose la clasificación de los primeros *Homo*.



SABENA JANE BLACKBIRD/ALAMY (*Australopithecus*); MUSEO DE HISTORIA NATURAL/ BIBLIOTECA DE IMÁGENES MARY EVANS (*pie Homo habilis*); WIKIMEDIA COMMONS; DOMINIO PÚBLICO (*P. boisei y H. floresiensis*)

eran iguales a los de los humanos actuales. Mi director de tesis, Michael Day, de la Universidad de Londres, había llegado a la misma conclusión sobre el pie. Y Tobias estaba seguro de que ni las coronas alargadas de los molares en la mandíbula inferior ni la gran capacidad craneal podrían corresponder a los australopitecinos conocidos del sur de África.

La hipótesis del humano hábil

Por esta razón, en un artículo publicado en *Nature* en abril de 1964, Louis, Tobias y Napier propusieron una nueva especie para este «humano hábil» dentro del género *Homo*, con el nombre de *Homo habilis*. Según ellos, los fósiles de Olduvai cumplían tres criterios fundamentales de una definición del género *Homo* formulada en 1955: una postura erguida, una locomoción bípeda y la destreza necesaria para elaborar las primitivas herramientas líticas. El equipo tuvo que soslayar el criterio del tamaño cerebral para acomodar el pequeño cerebro de *H. habilis*, de unos 600 centímetros cúbicos.

La propuesta fue recibida con gran escepticismo. Algunos pensaban que los fósiles se asemejaban demasiado a *Australopithecus africanus* como para justificar una nueva especie. John Robinson, una autoridad en australopitecinos, sugirió que *H. habilis* era una mezcla de huesos de *A. africanus* primitivos y *H. erectus* posteriores. Otros investigadores convinieron en que representaba una nueva especie. Muy pocos aceptaron que se tratara de la primera especie humana.

Los hallazgos que siguieron alimentaron el debate. Un cráneo aplastado (apodado «Twiggy») descubierto en estratos más bajos de Olduvai refutó la opinión de Robinson de que *H. habilis* era una mezcla entre australopitecino y *H. erectus*. Otro esqueleto de *H. habilis* indicaba que tenía una extremidad superior más fuerte y relativamente más larga (más simiesca) que *Homo erectus* y su grupo.

Desde entonces, diversos fósiles hallados en África, desde Etiopía hasta Sudáfrica, han sido asignados a *H. habilis*. El yacimiento que más ha contribuido a conocer a los primeros *Homo* es Koobi Fora, en Kenia. He estado involucrado en el estudio de *H. habilis* casi después de que se descubriera; en concreto, desde 1966, cuando analicé el hueso del tobillo hallado junto al «joven Johnny». Muy distinto al de los humanos modernos, el hueso encajaba mejor en la morfología de un australopitecino. Además de esta, otras características de *H. habilis* han resultado ser menos parecidas a los humanos modernos de lo que sugerían Louis y su equipo.

A mediados de los años setenta, Richard, el segundo hijo de Mary y Louis, me ofreció la oportunidad de dar significado a los cráneos y mandíbulas de los primeros *Homo* hallados en Koobi Fora. Fue una tarea solitaria que duró quince años y consistió en examinar minuciosamente los fósiles de australopitecinos y *H. erectus* en museos de todo el mundo. Resultaba tentador centrarse solo en los ejemplares mejor conservados, pero muy a menudo era un fragmento de cráneo o un trozo de diente lo que proporcionaba las pistas clave para interpretar toda la colección.

La variación presente en los fósiles Koobi Fora difícilmente podía asignarse a una sola especie, como se hizo con los restos de Olduvai. Llegué a la conclusión de que dentro de los *Homo* primitivos se distinguían dos tipos de cara y, en 1992, sugerí que debía reconocerse una segunda especie para los primeros *Homo*: *Homo rudolfensis*. Dos décadas más tarde, un equipo dirigido por la paleontóloga Meave Leakey (esposa de Richard), tras descubrir un rostro y dos mandíbulas en Koobi Fora, confirmó mi hipótesis de las «dos especies». Pero rechazaron, creo que correctamente, la asignación que había hecho sobre la correspondencia entre las mandíbulas y las caras. Como siempre en paleontología, los nuevos fósiles demuestran y refinan las ideas antiguas.

Trazando el árbol

En 1999, junto al antropólogo británico Mark Collard, examinamos de nuevo la

separación entre *Homo* y los homininos más primitivos centrándonos en características relacionadas con el tamaño corporal, la postura, la locomoción, la dieta y el crecimiento. Nos fijamos en la longitud del brazo en relación con la extremidad inferior, o la del antebrazo en relación con el húmero. También estudiamos si los dientes molares erupcionaban antes, como en los simios, o se formaban lentamente y retrasaban su salida de la mandíbula, igual que en los humanos modernos. Todos estos atributos contribuyen a saber cómo vive un animal y cómo distribuye su energía.

H. habilis posee un tamaño mayor que *A. africanus*, pero sus dientes y mandíbulas tienen las mismas proporciones. Y aunque se dispone de poca información sobre la morfología corporal de *H. habilis*, las manos y los pies indican que sería mucho mejor trepador que otros antepasados humanos cuya pertenencia al género *Homo* no se discute. De este modo, si se incluye *H. habilis* en el género *Homo*, este adquiere una mezcolanza incoherente de rasgos. Aunque algunos no coinciden conmigo, opino que, si examinamos los datos de forma pormenorizada, se llega a otra conclusión. Bajo mi punto de vista, el «humano hábil» no es ni australopitecino ni humano, sino que pertenece a otro género.

A este embrollo se ha añadido ahora el hallazgo de unos fósiles maravillosamente conservados en la región del Cáucaso. Hace apenas un año, el antropólogo David Lordkipanidze, del Museo Nacional de Georgia, y su equipo publicaron el análisis de cinco cráneos de homininos recuperados en Dmanisi, un yacimiento espectacular en un promontorio entre dos ríos en el sur de Georgia. Llegaron a la conclusión de que la variedad de formas que observaron entre los cráneos igualaba o superaba a la que hay entre *H. habilis*, *H. rudolfensis* y *H. erectus*. Sobre esta base, propusieron que todos los fósiles similares a *H. habilis* debían ser reasignados a la especie *H. erectus* y, por tanto, subsumir las tres especies en una sola.

Aunque consideráramos fiable su método de análisis, algo que no comparto, pongo en duda sus conclusiones. El método no logra distinguir entre el cráneo singular y voluminoso de un neandertal y cualquiera de los de Dmanisi, de tamaño reducido, si bien ambos tipos de fósiles están separados por casi dos millones de años de historia evolutiva. Además, el equipo utiliza la morfología general del cráneo para deducir la taxonomía de los primeros humanos. Sin embargo, *H. habilis* y *H. erectus* se distinguen por numerosos pequeños detalles, como el tamaño y la forma del oído interno, las características de las manos y los pies, la robustez de los huesos largos y el tipo de crecimiento. También podría interpretarse que los fósiles de Dmanisi representan una especie de homininos con una combinación hasta ahora desconocida de rasgos primitivos (como el cerebro pequeño) y otros derivados (como el torus supraorbitario).

El actual debate sobre el origen de nuestro género es parte del legado de *H. habilis*. Según mi opinión, esta especie es demasiado diferente a *H. erectus* como para ser su antepasado inmediato. Por ello, cada vez me parece menos probable que un modelo simple y lineal pueda explicar esta etapa de la evolución humana. Nuestros ancestros quizás evolucionaron en África, pero el lugar de nacimiento de nuestro género podría hallarse muy lejos del valle del Rift, de donde procede la mayor parte del registro fósil. Los importantes descubrimientos de los Leakey en la garganta de Olduvai deberían recordarnos lo mucho que desconocemos, en comparación con lo que sabemos.

—Bernard Wood
Universidad George Washington
Washington DC

Artículo original publicado en *Nature*, vol. 508, págs. 31-33, 2014. Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd. © 2014

PARA SABER MÁS

A new species of the genus *Homo* from Olduvai gorge. L. S. B. Leakey, P. V. Tobias y J. R. Napier en *Nature*, vol. 202, págs. 7-9, 1964.
The human genus. B. Wood y M. Collard en *Science*, vol. 284, págs. 65-71, 1999.
A complete skull from Dmanisi, Georgia, and the evolutionary biology of early *Homo*. D. Lordkipanidze et al. en *Science*, vol. 342, págs. 326-331, 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

El origen del género *Homo*. Kate Wong en *IyC*, junio de 2012.
Una historia intrincada. Katherine Harmon en *IyC*, abril de 2013.

MEDICINA

Heterogeneidad intratumoral

La existencia de diversas poblaciones de células en un tumor plantea un nuevo reto en el tratamiento del cáncer

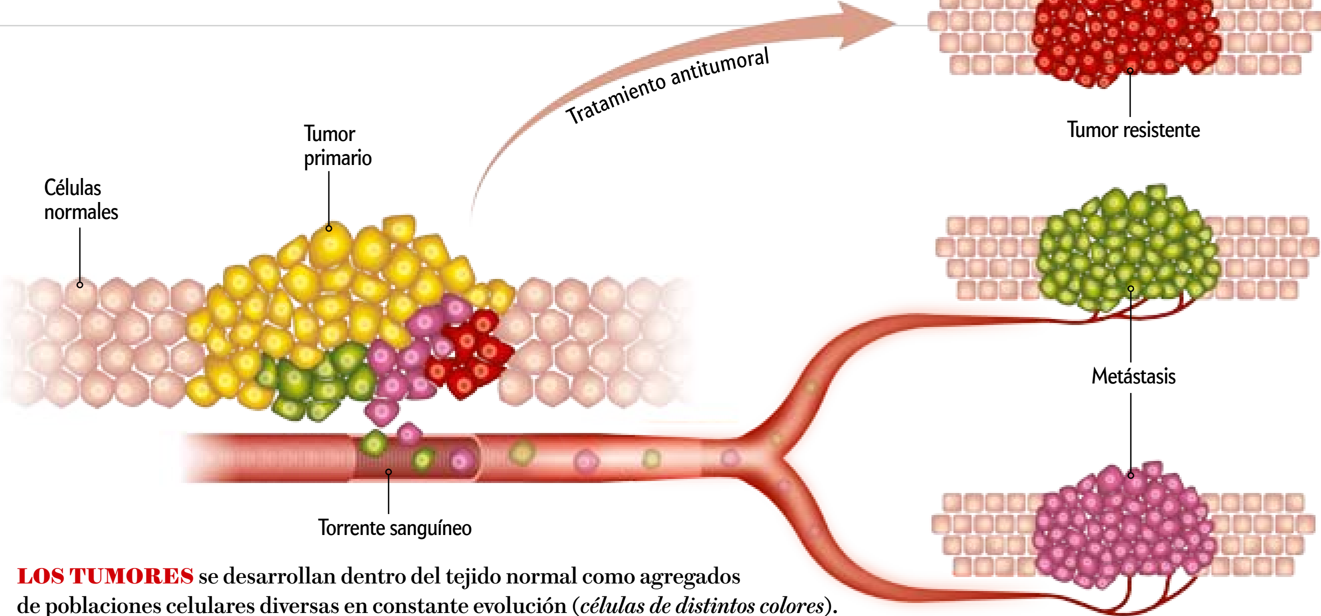
IGNACIO VARELA

El cáncer es, desgraciadamente, tan frecuente en la actualidad que todos conocemos en nuestro entorno a personas que luchan contra él cada día. Del mismo modo, miles de investigadores trabajan sin cesar para encontrar nuevos modos de combatirlo.

El cáncer se produce debido a que un grupo de células adquiere ciertas capacidades anómalas, como proliferar de manera descontrolada, invadir tejidos adyacentes o colonizar regiones distantes del cuerpo (metástasis). Estas propiedades aparecen como consecuencia de alteraciones en el ADN de las células. La identificación de estas mutaciones ha mejorado notablemente el tratamiento de algunos tumores. Pero aunque estos respondan a una primera sesión de quimioterapia, pueden acabar convirtiéndose en resistentes a ella; si además al paciente se le detectan metástasis, la eficacia del tratamiento resulta muy limitada.

A principios del siglo XXI, el desarrollo de las denominadas técnicas de secuenciación masiva revolucionó este campo de la investigación biomédica. Con una fracción minúscula del tiempo y del coste requerido hasta entonces, los nuevos métodos han permitido reconocer todas y cada una de las mutaciones presentes en una muestra tumoral.

Ese avance prometía mejorar el tratamiento de los pacientes oncológicos. La identificación de aquellos genes alterados



LOS TUMORES se desarrollan dentro del tejido normal como agregados de poblaciones celulares diversas en constante evolución (*células de distintos colores*). A pesar de que el tumor primario está compuesto por una población mayoritaria (*amarillo*), las poblaciones minoritarias son las responsables de que el cáncer se vuelva resistente al tratamiento (*rojo*); también pueden escaparse al torrente sanguíneo y colonizar tejidos distantes donde producen metástasis (*verde y rosa*).

de manera recurrente en los principales tipos de cáncer contribuiría sin duda al diseño de terapias dirigidas más eficaces. Sin embargo, los primeros resultados pusieron de manifiesto que los tumores eran entidades más complejas de lo que se pensaba. En primer lugar, se observó que su ADN contenía miles de alteraciones, con lo que se elevaba el número de mutaciones que se creían esenciales para el desarrollo tumoral, desde media docena hasta varias decenas, o incluso cientos de ellas. Además, se constató una gran variabilidad de las mutaciones entre pacientes, aunque estos sufrieran el mismo tipo de cáncer. Tales resultados anticiparon la necesidad de cambiar el paradigma clínico hacia una «medicina personalizada», con el objetivo de tratar cada tumor de cada individuo como una enfermedad única.

Esas observaciones ya complicaban inevitablemente el tratamiento de los pacientes. Pero, además, en los últimos años otro descubrimiento importante ha cambiado nuestra manera de entender la biología del cáncer: la comprobación de que los tumores están constituidos por un conjunto heterogéneo de poblaciones celulares en constante lucha por el territorio, un fenómeno que se ha denominado heterogeneidad intratumoral.

Población heterogénea de células

Varios grupos de investigación de todo el mundo han demostrado que, dentro de los tumores primarios (los que dan origen a un cáncer), existen distintas comunidades de células que evolucionan de forma independiente. Estas observaciones, realizadas en diversos tipos de cáncer, contradicen el modelo de evolución lineal hasta entonces aceptado. Según este, una población dominante más o menos homogénea va adquiriendo progresivamente todas las alteraciones en el ADN necesarias para desarrollar un tumor. Además, se ha puesto de manifiesto que las metástasis de algunos pacientes proceden de poblaciones celulares minoritarias del tumor que se generaron en estadios tempranos de la enfermedad.

Por tanto, la obtención de una sola biopsia de un paciente resultará en muchos casos insuficiente para entender toda la complejidad interna de la masa tumoral. Ello repercutirá, a su vez, en el sistema de clasificación molecular que se sigue hoy para tomar decisiones sobre el pronóstico y el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Por ejemplo, en el de ovario se ha observado que el tumor primario puede estar compuesto por diversas comunidades celulares que se clasifican en distintos tipos moleculares, según los esquemas actuales para describir este cáncer.

Todos los datos indican que el cáncer se perfila como un ecosistema dinámico con varias poblaciones celulares que aparecen, evolucionan y desaparecen, del mismo modo que las especies de nuestro planeta evolucionan por selección natural, según la teoría planteada por Charles Darwin.

Implicaciones clínicas

La metodología que se sigue en la actualidad para tratar el cáncer se fundamenta en dos conclusiones extraídas del modelo de evolución lineal aceptado hasta ahora. Por un lado, se supone que las metástasis corresponden a un proceso tardío en la evolución de la enfermedad y, por otro, que se asemejan al tumor primario. De ahí que el tratamiento se base en un diagnóstico temprano y en una extirpación quirúrgica del tumor antes de que se produzcan metástasis. Si estas aparecen, se realiza un tratamiento agresivo, como el que se aplicaría al tumor primario. Aunque esta estrategia ha sido efectiva en muchos casos, el conocimiento de la heterogeneidad intratumoral cambia por completo nuestra manera de entender la enfermedad y debe traducirse en un nuevo enfoque terapéutico.

La presencia de varias poblaciones celulares dentro del tumor podría explicar la aparición frecuente de masas nuevas que no responden al tratamiento. Diversos datos experimentales revelan que las células de los tumores resistentes a la quimioterapia ya se hallaban presentes, aunque de manera minoritaria, en el cáncer primario antes de la intervención. Se deduce, por tanto, que el tratamiento ha provocado una selección de la comunidad resistente, de manera similar a como los antibióticos producen la aparición de cepas bacterianas que ya no son vulnerables a ellos. Las nuevas poblaciones dominantes podrían ser muy distintas a las mayoritarias identificadas en una biopsia del tumor primario y comportarse de diferente manera ante los tratamientos.

Nuevos retos terapéuticos

La heterogeneidad intratumoral aporta, por consiguiente, una explicación plausible de la escasa eficacia de las terapias a largo plazo. También permite entender la variabilidad observada entre pacientes para un mismo tipo de cáncer; esta podría no corresponderse con la realidad, sino resultar del estudio de biopsias que no representaban el tumor en su totalidad.

Por otro lado, se han observado fenómenos de evolución convergente, en los que diferentes colonias de un mismo tumor adquieren de manera independiente modificaciones en los mismos genes y rutas bioquímicas. Tal observación demuestra que existen alteraciones esenciales que determinan el crecimiento tumoral, las cuales deben constituir el objetivo de las futuras investigaciones y el desarrollo de nuevos tratamientos.

Por último, el hecho de que las colonias celulares responsables de la aparición de metástasis y de la resistencia al tratamiento resulten minoritarias en el tumor primario indica su menor capacidad de proliferación en presencia de la colonia celular dominante. Ello plantea la posibilidad de enfocar el tratamiento de otro modo: en lugar de eliminar la colonia dominante, bastaría con detener su crecimiento con el objetivo de frenar la proliferación de las poblaciones minoritarias más peligrosas.

Numerosos laboratorios de todo el mundo, incluido el nuestro, han iniciado proyectos de investigación encaminados a descubrir los mecanismos responsables de esta heterogeneidad, el papel que desempeña cada población celular dentro del tumor y cómo explotar este conocimiento en beneficio de los pacientes.

En definitiva, el descubrimiento de la heterogeneidad intratumoral ha cambiado nuestra visión sobre el desarrollo de los tumores. De hecho, gracias a dicho hallazgo, no solo conocemos mejor el motivo del fracaso de algunos tratamientos, sino que podemos plantear un enfoque nuevo y esperanzador en la lucha contra el cáncer.

—Ignacio Varela
Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria
Universidad de Cantabria

PARA SABER MÁS

Darwinian medicine: A case for cancer. Mel Greaves en *Nature* Reviews Cancer, vol. 7, págs. 213-221, 2007.

Intratumor heterogeneity: Evolution through space and time. Charles Swanton en *Cancer Research*, vol. 72, págs. 4875-4882, 2012.

Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. Marco Gerlinger et al. en *Nature Genetics*, vol. 46, págs. 225-233, 2014.

QUÍMICA

Fricción interna y plegamiento

Un experimento con proteínas individuales ahonda en los detalles de la dinámica molecular de estas biomoléculas

BENJAMIN SCHULER Y JANE CLARKE

Para llevar a cabo sus complejas funciones, las proteínas cambian de una conformación a otra. Entre los varios fenómenos que influyen en esta dinámica molecular destaca el medio. El movimiento aleatorio de las moléculas de agua circundantes proporciona una reserva inagotable de colisiones que, por un lado, impulsan el movimiento de estas biomoléculas y, por otro, lo frenan, debido a la fricción. No obstante, cada vez resulta más evidente que, en ciertos casos, el principal escollo que afecta a la dinámica de una proteína es su propia fricción interna.

En fecha reciente, Hoi Sung Chung y William A. Eaton, del Laboratorio de Química Física del Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y del Riñón, en Bethesda, han llevado a cabo uno de los estudios más sobresalientes en este campo, en el que han cuantificado la contribución de dicha fricción interna a la dinámica del plegamiento de ciertas proteínas. Las implicaciones de este trabajo, publicado en *Nature* en octubre del año pasado, van más allá del proceso de plegamiento en sí.

Valles y collados

La velocidad a la que tienen lugar las reacciones químicas suele representarse como un proceso en el que debe sobrepasarse una barrera. En el caso más sencillo que podemos hallar en los libros de texto de química, dicha barrera correspondería a la energía requerida para romper un único enlace de una molécula (diatómica) en fase gaseosa. Pero el concepto general de superación de una barrera, desarrollado por el físico Hans Kramers y publicado en 1940, se aplica también a procesos de mayor complejidad, como las reacciones en disolución o el plegamiento de las proteínas.

Para formular una descripción tan simplificada de la cinética de una reacción se requieren dos componentes fundamentales: la forma de una «superficie de energía libre» que describa las propiedades de un sistema en equilibrio en términos de energía y entropía, y la magnitud de las fuerzas de fricción que determinan la rapidez con la que el sistema puede moverse por la mencionada superficie. En este escenario, las moléculas se situarán prácticamente todo el tiempo en los mínimos (o «valles») de la superficie de energía libre. En el caso del plegamiento de proteínas, dichos puntos corresponden a los estados plegado y desplegado.

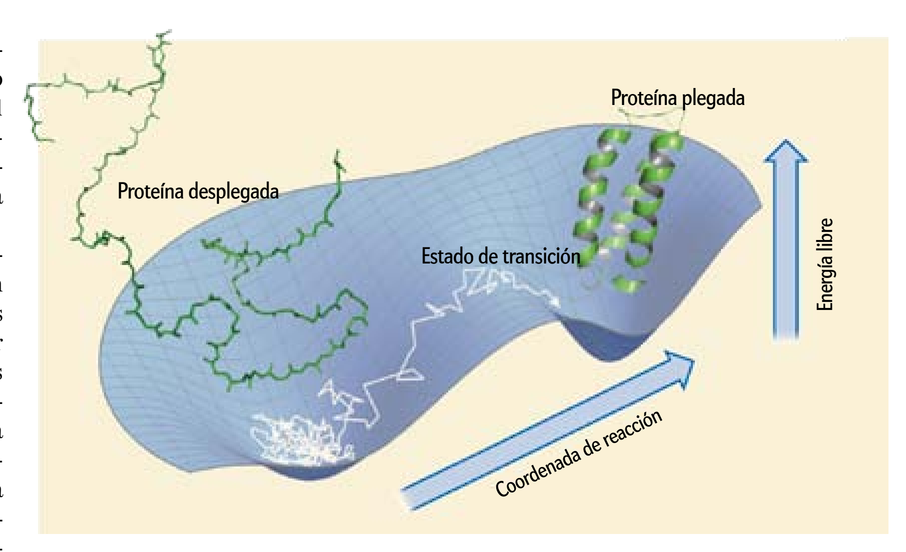
La probabilidad de que una molécula pase de un valle a otro —es decir, la frecuencia con que una reacción tenga lugar— viene determinada, sobre todo, por la altura de la barrera que los separa. El punto más interesante, no obstante, el que contiene casi toda la información acerca de la secuencia de etapas moleculares de la reacción, es el más alto de la barrera (el «puerto» o «collado de montaña», siguiendo la analogía orográfica). Dado que las moléculas permanecen en este estado de transición solo durante un período de tiempo extremadamente breve, es muy difícil obtener información sobre el mismo.

Chung, Eaton y sus colaboradores lograron en 2012 medir esos tiempos de transición (del orden de microsegundos) mediante la monitorización de la fluorescencia de proteínas individuales y el análisis de la señal fotón a fotón. Emplearon para ello un ingenioso método descrito en 2009

por Irina V. Gopich y Attila Szabo, del mismo laboratorio. Ahora han dado un paso adelante decisivo en sus investigaciones, al explorar, con un nivel de detalle sin precedentes, la dinámica en la región correspondiente al estado de transición de una pequeña proteína helicoidal.

En relación con el plegamiento de proteínas, en trabajos anteriores se habían inferido propiedades estructurales de las moléculas en la cima de la barrera a partir de estudios sobre el modo en que cambios individuales en la secuencia de aminoácidos de una proteína alteraban su cinética de plegamiento. Asimismo, se habían estudiado las escalas de tiempo relativas a la superación de la barrera mediante experimentos de salto térmico inducido mediante láser (en los que se aumenta la temperatura de grupos de moléculas al irradiarlas con un láser) en caso de barreras muy pequeñas y, en fecha más reciente, mediante el estudio de moléculas individuales.

Sin embargo, un desafío seguía pendiente: cuantificar los parámetros fundamentales en las reacciones de plegamiento de proteínas según la teoría de Kramers, en especial el papel desempeñado por la fricción interna y el modo en que esta cambia conforme avanza el plegamiento.



NUMEROSOS PROCESOS MOLECULARES se pueden describir mediante un modelo basado en la difusión de una partícula en una superficie de energía libre. Esta describe el modo en que los efectos combinados de la energía y la entropía cambian a lo largo de una coordenada previamente definida que representa el progreso de la reacción. En el caso que nos ocupa, una proteína en su estado desplegado corresponde a un valle en la superficie de energía libre; la proteína debe superar una barrera de energía libre para alcanzar el estado plegado, el otro valle. La flecha blanca indica la trayectoria de la proteína a través de la superficie. Se han llevado a cabo experimentos con moléculas individuales para explorar la dinámica del proceso en la cima de la barrera (estado de transición).

Barreras difíciles de remontar

Estudios previos habían demostrado que la fricción interna constituye un factor clave en la cinética de plegamiento, que se halla muy localizada en zonas concretas de la superficie de energía libre y que su contribución tiende a aumentar a medida que las proteínas desplegadas van haciéndose más compactas. Ahora, Chung e Eaton han estudiado directamente la naturaleza de la barrera correspondiente al plegamiento de moléculas individuales.

Estos investigadores han medido los tiempos de transición para la proteína α_3D en función de la temperatura y la viscosidad del disolvente. De ahí han obtenido patrones característicos del disolvente, así como de la fricción interna. La presencia de una gran cantidad de interacciones inter- e intramoleculares simultáneas, que lentifican la superación de la barrera, podría explicar el motivo por el cual la teoría de Kramers es aplicable en este caso. En ciertas reacciones con moléculas de tamaño reducido, en cambio, el remonte de la barrera es tan rápido que el disolvente es incapaz de avanzar a la misma velocidad, lo que impide aplicar la teoría simplificada.

Esos resultados les han permitido estimar directamente la altura de la barrera. Para modelizar la superficie de energía libre, han aprovechado ciertas mejoras en los métodos computacionales que permiten simular a nivel atómico el plegamiento de las proteínas y que ofrecen una buena concordancia con las velocidades de plegamiento y los tiempos de transición obtenidos experimentalmente.

Ahora deberán resolverse dos grandes retos. Primero, determinar la secuencia de acontecimientos que tienen lugar en la cima de la barrera, a partir de experimentos con moléculas individuales —en lugar de simulaciones—. Segundo, comprender el origen molecular de la fricción interna, puesto que no queda claro cuáles son los principales causantes de este fenómeno: ¿el impedimento estérico (colisiones entre grupos funcionales) durante las rotaciones alrededor de los enlaces en la cadena polipeptídica? ¿La formación de efímeros enlaces de hidrógeno intramoleculares o de agregados de grupos hidrófobos? ¿O bien otras interacciones de corta duración que deben romperse para que el plegamiento pueda realizarse de forma correcta?

Con todo, la convergencia entre los resultados de experimentos complejos como los descritos por Chung e Eaton y los obtenidos en simulaciones teóricas constituye un avance prometedor, ya que aumentará la comprensión, a escala molecular, de los mecanismos de la dinámica biológica. Así podrán identificarse los requisitos para la aplicación de la teoría de Kramers, ampliamente utilizada para describir procesos dinámicos en física y en química.

—Benjamin Schuler
Dpto. de bioquímica
Universidad de Zúrich

—Jane Clarke
Dpto. de química
Universidad de Cambridge

Artículo original publicado en *Nature* 502, págs. 632-633, octubre de 2013
Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd. © 2014

PARA SABER MÁS

Decoding the pattern of photon colors in single-molecule FRET. Irina V. Gopich y Attila Szabo en *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, págs. 10965-10973, 2009.

Single-molecule fluorescence experiments determine protein folding transition path times. Hoi Sung Chung et al. en *Science*, vol. 335, págs. 981-984, 2012.

Single-molecule fluorescence probes dynamics of barrier crossing. Hoi Sung Chung y William A. Eaton en *Nature*, vol. 502, págs. 685-688, 2013.

COMUNICACIÓN

¿Quién hizo qué?

Se están desarrollando nuevas taxonomías para ayudar a los investigadores a especificar su contribución en los proyectos colaborativos

LIZ ALLEN, AMY BRAND, JO SCOTT, MICAH ALTMAN Y MARJORIE HLAVA

Hoy en día es raro el proyecto de investigación realizado por una sola persona. Los artículos científicos con un solo autor son —sobre todo en las ciencias de la vida— una especie en extinción. Este incremento de autores por trabajo se debe, por un lado, a la presión que ejercen los sistemas nacionales de evaluación de la actividad científica. Por otro, a la gran ciencia (*big science*), caracterizada por la colaboración y por el uso de la tecnología, que ha transformado la forma en la que se investiga.

Ello hace que cueste saber quién ha hecho qué parte cuando leemos un artículo científico. De poco sirve consultar la lista de autores o la sección de agradecimientos o de contribuciones. Además, al tratarse de información no estructurada, resulta complicado aplicar técnicas de minería de datos.

El desarrollo de la tecnología digital ofrece nuevas vías para solucionar esta cuestión. Si se emplea la «taxonomía» adecuada, tal vez los programas de envío de manuscritos permitan a los investigadores asignarse roles de contribución en formatos estructurados de manera relativamente fácil durante el proceso de envío y publicación del trabajo. Una iniciativa similar es la de FundRef, desarrollada por las agencias financiadoras, editoriales y plataformas de gestión de revistas para crear enlaces directos entre las publicaciones científicas y la financiación asociada a las mismas en el momento en que se envía el manuscrito a la revista.

Sería mucho más útil para los investigadores contar con una funcionalidad que describiera cuál ha sido su contribución en lugar de indicar que son «el autor número 8 de un total de 15». Podrían resaltar su trabajo y así distinguir sus competencias de las de sus colaboradores y competidores a la hora de pedir financiación o solicitar un puesto de trabajo académico. Ello beneficiaría especialmente a los investigadores más jóvenes, para los que resulta más complicado ser el autor clave de un trabajo. Los innovadores metodológicos también saldrían ganando si se especificara su rol, ya que sus contribuciones no suelen reflejarse claramente en las listas convencionales de autores. Al indicar quién es la persona que se encargó, por ejemplo, de suministrar un conjunto determinado de datos o realizar el análisis estadístico, también se facilitaría la colaboración y el intercambio de datos.

DIVISIÓN DEL TRABAJO

Los encuestados indicaron el rol que había desempeñado cada uno de los autores de acuerdo con la taxonomía que mostramos a continuación, y señalaron si el rol era primario o secundario.

Categoría de la taxonomía	Descripción del rol
Concepción del estudio	Ideas; formulación de la pregunta de investigación; formulación de la hipótesis.
Metodología	Desarrollo o diseño metodológico; creación de modelos.
Computación	Programación, desarrollo de *software*; diseño de programas informáticos; implementación de código y algoritmos.
Análisis formal	Análisis estadístico, matemático u otras técnicas formales de análisis de datos.
Investigación: Realización de los experimentos	Realización de la investigación, en concreto los experimentos.
Investigación: Recolección de datos/pruebas	Realización de la investigación, en concreto la recolección de datos/pruebas.
Recursos	Dotación de materiales, reactivos, pacientes, muestras de laboratorio, animales, instrumentación u otro tipo de herramientas de análisis.
Gestión de datos	Actividades de gestión para la anotación (producción de metadatos) y mantenimiento de los datos de investigación para su uso inicial y futura reutilización.
Escritura/preparación del manuscrito: Escritura del borrador inicial	Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, en concreto la escritura del borrador inicial.
Escritura/preparación del manuscrito: Revisión crítica y comentarios	Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, en concreto la revisión crítica y los comentarios.
Escritura/preparación del manuscrito: Visualización/presentación de datos	Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, en concreto la visualización/presentación de datos.
Supervisión	Responsabilidad de supervisión de la investigación; coordinación del proyecto; investigador principal u otro rol de liderazgo.
Administración del proyecto	Coordinación o gestión de las actividades científicas que llevaron a la publicación.
Obtención de fondos	Adquisición de apoyo financiero para llevar a cabo el proyecto que culminó con la publicación.

Si cada individuo demuestra cuál ha sido su contribución, los investigadores podrán dejar de utilizar la «autoría» como medida de valoración. Además, esta información facilitaría la toma de decisiones de las agencias financiadoras. Al contar con datos más precisos podrían realizarse análisis automáticos del perfil del solicitante y de los resultados que pueden esperarse, sobre todo si dichas contribuciones enlazaran con un identificador o perfil de investigador público y consistente. Para las instituciones resulta fundamental conocer la contribución de los investigadores a la hora de designar puestos de trabajo y promocionarlos.

Ese sistema también beneficiaría a las editoriales. Muchas revistas emplean directrices muy estrictas de qué debe considerarse autoría, si bien numerosos expertos han pedido que sean revisadas para que reflejen la realidad de la investigación actual. Una mayor transparencia reduciría el número de disputas de autoría que deben gestionar los editores y les ahorraría tener que ir autor por autor confirmando su papel.

Clasificación de la contribución

Para ver cómo debería funcionar una taxonomía de contribuciones, hemos llevado a cabo un experimento. Nuestros resultados, que resumimos a continuación, suponen el primer paso para desarrollar un sistema o proceso que podría cambiar el modo en que se valoran las contribuciones en la investigación.

En 2012, un pequeño grupo de editores de revistas unieron fuerzas con la Universidad Harvard y la fundación Wellcome Trust en Londres para desarrollar una sencilla taxonomía de roles de contribución y ponerla a prueba con investigadores (el informe del seminario internacional puede descargarse en projects.iq.harvard.edu/attribution_workshop). Algunas revistas, como las que edita Public Library of Science (PLOS), han trabajado con clasificaciones de contribución durante unos cuantos años. El grupo decidió ampliarlas.

Se diseñó una encuesta en línea que se lanzó entre agosto y noviembre de 2013, con el fin de ver si las contribuciones de autores de artículos recientes podían clasificarse utilizando una taxonomía de 14 roles (*véase el recuadro* «División del trabajo»). La encuesta se envió a 1200 autores que habían publicado en revistas de PLOS, Nature Publishing Group, Elsevier, *Science* y *eLife*. En ella se pedía a los autores de correspondencia que indicaran cuál había sido la contribución de cada uno de los autores de su artículo de acuerdo con los roles de la taxonomía y que comentaran la exhaustividad de la misma: si faltaban descriptores importantes; qué diferencias encontraban entre utilizar la taxonomía y la forma tradicional de asignar la autoría; y, sobre todo, si era fácil o difícil de usar.

Alrededor de 230 autores respondieron. Más del 85 por ciento indicaron que la taxonomía era fácil de usar y que cubría todos los roles de contribución que había en sus trabajos. Además, el 82 por ciento de los encuestados indicó que utilizar una taxonomía de contribución era «igual» (37 por ciento) o «mejor» (45 por ciento) que asignar la autoría como se hace en la actualidad.

Ciertamente, queda mucho trabajo por hacer. El proyecto piloto nos reportó importantes comentarios sobre distintos temas. Entre otros: cómo acordar con los autores el rol que ha desempeñado cada uno; cómo prevenir que los directores asuman un rol inapropiado; si había que distinguir entre roles principales, secundarios o de igual importancia; y cómo reconocer que la importancia y relevancia de ciertos roles varía según el campo científico. Otros sugirieron incluir otros roles o que se reflejaran los de «obtención de fondos» y «gestión de proyectos» en algún punto del proceso de envío del manuscrito.

El estudio piloto también entraña problemas metodológicos. Por un lado, la muestra era reducida y se dirigía únicamente a los autores de correspondencia. Por otro, la taxonomía se evaluó solo para la comunidad biomédica y de ciencias de la vida —no hemos comprobado su validez en otras disciplinas, ya que consideramos que hay roles de contribución específicos en cada campo—. No obstante, esta información nos permitirá explorar cómo podemos implementar un sistema que permita la asignación de roles de contribución.

Creación de estándares

¿Cuál será el siguiente paso? Vamos a colaborar durante los próximos meses con entidades como la Organización Nacional para la Normalización de la Información para seguir desarrollando la nueva herramienta. En colaboración con ellos, consultaremos a una mayor representación de la comunidad investigadora, incluyendo a científicos de distintas disciplinas, para ver si la taxonomía funciona fuera de la biomedicina y para constatar el valor que tendría una definición más amplia de los roles de contribución dentro del ecosistema científico. Somos conscientes de que cualquier propuesta que hagamos no debe suponer una carga extra al investigador a la hora de enviar y publicar su trabajo ni perjudicarle. Por botón de muestra, uno de los encuestados describió nuestra taxonomía inicial como «más precisa y menos "generosa"».

Tenemos planificado un segundo taller sobre los roles de contribución para el próximo diciembre, después del cual pretendemos implementar en 2015 un ensayo piloto más completo basándonos en un mayor número de publicaciones y disciplinas. Estos modelos de implementación podrían incluir, por ejemplo, la integración de una taxonomía digital dentro de los sistemas de envío de manuscritos y de gestión de la investigación. Esta última aproximación pretendería asignar y acordar los roles de contribución antes de preparar el manuscrito para su publicación, algo que podría afectar profundamente el proceso y la cultura de la investigación.

—Liz Allen y Jo Scott
Wellcome Trust, Londres

—Amy Brand
Digital Science
Cambridge, Massachusetts

—Marjorie Hlava
Access Innovations
Alburquerque, Nuevo México

—Micah Altman
Servicio de Bibliotecas del Instituto de Tecnología de Massachusetts

Artículo original publicado en *Nature*, vol. 508, págs. 312-313, 2014. Traducido con el permiso de Macmillan Publishers Ltd. © 2014

PARA SABER MÁS

Do age and professional rank influence the order of authorship in scientific publications? Some evidence from a micro-level perspective. Rodrigo Costas y María Bordons en *Scientometrics*, vol. 88, págs. 145-161, 2011.

How industry uses the ICMJE guidelines to manipulate authorship —and how they should be revised. A. Matheson en *PLoS Medicine*, n.º 8, e1001072, 2011.

It is time for full disclosure of author contributions. S. Frische en *Nature*, vol. 489, pág. 475, 2012.



COSMOLOGÍA

¿Es la gran explosión, y todo lo que surgió de ella, un espejismo holográfico de otra dimensión?



El agujero negro en el origen del tiempo

Niayesh Afshordi, Robert B. Mann y Razieh Pourhasan

Niayesh Afshordi es profesor de física y astronomía en la Universidad de Waterloo y miembro del Instituto Perimeter de Física Teórica, en Canadá. Sus investigaciones se centran en la astronomía, la cosmología y la física de la gravedad.

Robert B. Mann, catedrático y antiguo director del departamento de física y astronomía de la Universidad de Waterloo, pertenece también al Instituto Perimeter. Expresidente de la Asociación Canadiense de Físicos y ganador de dos premios a la docencia, sus intereses investigadores incluyen los agujeros negros y la información cuántica.

Razieh Pourhasan es estudiante de doctorado en el Instituto Perimeter y la Universidad de Waterloo. Se graduó y completó su máster de física teórica en la Universidad de Shiraz, en Irán.



En su alegoría de la caverna, Platón evoca a unos prisioneros que han pasado toda su vida encadenados a la pared de una oscura cueva. Tras ellos arde una hoguera, y entre el fuego y los cautivos desfilan objetos que proyectan su sombra sobre el fondo de la gruta. Esas siluetas bidimensionales son todo lo que los presos han visto en su vida, su única realidad. Las cadenas les han impedido percibir el mundo real, un dominio con una dimensión más, rica en matices complejos. Sin que los prisioneros hayan tenido jamás conciencia de ello, esa dimensión adicional permite explicar todo lo que ven.

Puede que también nosotros vivamos en una gigantesca caverna cósmica, una creada durante los primeros instantes de la existencia. De acuerdo con las teorías tradicionales, nuestro universo surgió en una gran explosión a partir de un punto de densidad infinita. En un trabajo reciente, los autores de este artículo hemos explorado la posibilidad de remontar el origen del cosmos hasta antes de la gran explosión: una época en la que el espacio habría tenido una dimensión más. Ese protouniverso podría, además, haber dejado un rastro potencialmente detectable en las observaciones astronómicas futuras.

Nuestra experiencia cotidiana nos dice que vivimos en un mundo de tres dimensiones espaciales y una temporal. De aquí en adelante nos referiremos a esta imagen como «universo tridimensional». Según nuestra propuesta, sin embargo, este universo no sería más que una «sombra» en un mundo de cuatro dimensiones espaciales. En concreto, nuestro cosmos habría nacido a partir de una implosión estelar en dicho suprauniverso, la cual habría creado un subespacio tridimensional alrededor de un agujero negro en cuatro dimensiones. El universo que conocemos sería ese subespacio.

¿Por qué deberíamos postular algo que, a primera vista, suena tan disparatado? La razón es doble. Por un lado, nuestras ideas van más allá de la especulación ociosa; se encuentran firmemente enraizadas en las matemáticas que describen el espacio y el tiempo. Por otro, puede que esta hipótesis nos ayude a entender mejor algunas cuestiones fundamentales sobre el origen y la naturaleza del cosmos.

Los físicos llevan unas dos décadas desarrollando un rico formalismo matemático, el cual permite traducir fenómenos que ocurren en cierto número de dimensiones espaciales a fenómenos que suceden en una cantidad de dimensiones diferente. Dicho formalismo recibe el nombre de «holografía». Por ejemplo, las ecuaciones que describen la dinámica de un fluido en dos dimensiones —relativamente sencillas de resolver— pueden aplicarse al estudio de sistemas mucho más complejos, como un agujero negro en tres dimensiones. En términos matemáti-

PÁGINAS ANTERIORES: MARK GARLICK, GETTY IMAGES

EN SÍNTESIS

La cosmología moderna describe con un alto grado de precisión la historia del universo. Sin embargo, algunas preguntas fundamentales continúan sin respuesta.

Una de esas cuestiones atañe a la naturaleza de la gran explosión, el repentino y violento origen del espacio y el tiempo a partir de un punto de densidad infinita.

Según los autores, nuestro cosmos pudo surgir como consecuencia de la formación de un agujero negro en un «suprauniverso» con más de tres dimensiones espaciales.

Dicha hipótesis resuelve varios de los problemas asociados a la singularidad inicial de nuestro universo. Algunas de sus predicciones podrían ser verificadas empíricamente.



GRAN ESTALLIDO: **Algunas explosiones de supernova dejan tras de sí un agujero negro y una gran nube de gas (*burbuja roja a la izquierda*). Nuestro cosmos tridimensional pudo haber surgido a partir de un estallido semejante en un universo con más de tres dimensiones espaciales.**

CORTESÍA DE NASA/JPL-CALTECH

cos, ambas descripciones resultan intercambiables: existe una correspondencia perfecta entre la física del fluido bidimensional y la del agujero negro en tres dimensiones.

La potencia de la holografía ha convencido a numerosos investigadores de que tras ella se esconde algo más que una mera transformación matemática. Tal vez las fronteras entre dimensiones sean mucho menos estables de lo que pensábamos. Puede que las leyes fundamentales del cosmos se escriban en un número de dimensiones diferente de tres y que, a partir de ellas, se deriven las reglas que rigen el mundo tridimensional que percibimos. Y, al igual que los prisioneros de Platón, quizá nuestras circunstancias personales nos hayan llevado a creer que el mundo es tridimensional, pero una compresión más profunda requiera buscar explicaciones en una cuarta dimensión.

Consideremos la gran explosión, el cataclismo primordial al que nuestro universo debe su existencia. Según la cosmología moderna, a aquel acontecimiento siguió de inmediato una fase inflacionaria: un período de rápida expansión del espacio, en el que el cosmos aumentó su volumen en al menos 78 órdenes de magnitud. Sin embargo, dicha expansión inflacionaria no aclara la causa de la gran explosión.

EL COSMOS CONOCIDO Y EL DESCONOCIDO

Nuestras investigaciones sobre un hipotético cosmos tetradimensional nacieron al analizar los problemas que aparecen al considerar un universo de tres dimensiones. A pesar de los apabullantes éxitos de la cosmología moderna, aún persisten profundos misterios que, tal vez, puedan resolverse mediante una explicación holográfica.

Toda la historia de nuestro universo, desde una fracción de segundo después de la gran explosión hasta la actualidad, puede reconstruirse a partir de unas pocas ecuaciones y cinco parámetros independientes. Estos corresponden a las densidades de materia ordinaria, materia oscura y energía oscura (sobre las que volveremos más tarde), así como a la forma y la amplitud de las fluctuaciones cuánticas en el universo primitivo. Este modelo, conocido como Λ-CDM (por la letra griega empleada para designar a la constante cosmológica, lambda, y las siglas en inglés de «materia oscura fría») describe cientos, si no miles, de datos empíricos. Estos abarcan escalas que van desde millones de años luz hasta decenas de miles de millones de años luz, el límite del universo observable. Pero semejante triunfo no implica que la cosmología haya llegado a su fin. La historia del universo se encuentra plagada de exasperantes lagunas y preguntas fundamentales cuya respuesta no conocemos.

Problema 1: No entendemos los cinco parámetros

Consideremos la densidad de materia y energía del universo. Hace apenas unas décadas, los expertos se hallaban convencidos de que la materia ordinaria —los elementos que conforman la tabla periódica— constituía la forma predominante de materia y energía en el cosmos. Con el paso de los años, sin embargo, las observaciones han cambiado de manera radical esa visión (dejando tres premios Nobel por el camino). Hoy sabemos que la materia ordinaria apenas da cuenta de un 5 por ciento de la energía total del universo. Otro 25 por ciento corresponde a la materia oscura, una sustancia cuya existencia puede deducirse a partir de la atracción gravitatoria que ejerce sobre la materia visible, pero cuya naturaleza resulta desconocida. Por último,

Antes de la gran explosión

De acuerdo con las teorías al uso, nuestro universo comenzó con una singularidad: un punto infinitamente denso a partir del cual surgió la totalidad del cosmos. Sin embargo, las singularidades resultan impredecibles. En ellas, las leyes de la física pierden su validez, por lo que no hay ninguna razón para pensar que a partir de tales condiciones hubiera de surgir un universo tan uniforme como el que vemos hoy. Según el modelo propuesto en este artículo, nuestro cosmos habría nacido a partir de la formación de un agujero negro en un suprauniverso de cuatro dimensiones espaciales. Así pues, la singularidad asociada al proceso quedaría oculta por un horizonte de sucesos tridimensional. Este esquema representa una versión simplificada (bidimensional) del fenómeno.

el 70 por ciento del contenido energético del universo se debe a la energía oscura, el misterioso agente que provoca que la expansión del universo se esté acelerando (en lugar de frenarse, como cabría esperar a partir de la atracción gravitatoria). Pero ¿qué son la materia y la energía oscuras? ¿Y por qué constituyen el 25 y el 70 por ciento del universo? No lo sabemos.

Tal vez las respuestas a tales preguntas se tornasen más evidentes si entendiésemos mejor la gran explosión, el repentino origen del espacio y el tiempo en un plasma de partículas y radiación a temperaturas superiores a 10^{27} grados. Resulta muy difícil imaginar cómo un universo así pudo acabar dando lugar al que vemos hoy: un cosmos de temperatura casi uniforme y con una geometría plana a gran escala (es decir, una geometría en la que los ángulos de los triángulos suman 180 grados).

La inflación cósmica probablemente constituya la mejor explicación sobre el origen de esa estructura a gran escala. Justo después de la gran explosión, la rápida expansión que tuvo lugar durante el período inflacionario habría «aplanado» el espacio y generado una temperatura muy uniforme. Al igual que una lupa cósmica, la fase inflacionaria amplificó las diminutas fluctuaciones cuánticas en la densidad de energía hasta escalas cósmicas. Además, tales fluctuaciones habrían constituido las «semillas» de las estructuras que observamos hoy: galaxias, estrellas, planetas e incluso organismos vivos.

Las predicciones de la teoría inflacionaria han sido confirmadas durante décadas a través de las mediciones del fondo cósmico de microondas, un registro cósmico de las fluctuaciones de densidad en el universo primigenio. Las últimas observaciones del satélite Planck, de la ESA, han corroborado dos de las predicciones fundamentales de la inflación: que nuestro universo es plano —o casi— y uniforme con una precisión de una parte en 60.000. Además, la forma y la amplitud de las fluctuaciones primordiales de materia resultan compatibles con lo que cabría esperar a partir de la amplificación del vacío cuántico que postula la teoría inflacionaria.

Problema 2: No entendemos la inflación

Ahora podemos preguntarnos qué causó la inflación, un proceso que hubo de requerir una ingente cantidad de energía. Se supone que, justo después de la gran explosión, el universo se hallaba impregnado por la energía asociada a cierta partícula, el inflatón. El bosón de Higgs, descubierto hace poco en el Gran Colisionador de Hadrones del CERN, resulta similar en varios aspectos a este hipotético inflatón (de hecho, se

GEORGE RETSECK



Proyección sobre el papel del nacimiento y evolución de un universo tridimensional

ha propuesto que tal vez ambos sean la misma partícula). El inflatón habría desencadenado tanto la rápida expansión inicial del espacio como la formación de estructuras, ya que las únicas variaciones significativas en la densidad del cosmos primitivo serían las debidas a las fluctuaciones cuánticas del campo del inflatón.

Pero el inflatón no resuelve nuestros problemas, tan solo los traslada un paso más atrás. Desconocemos las propiedades del inflatón. No sabemos de dónde salió ni cómo detectarlo. En realidad, ni siquiera estamos seguros de que exista. Por otra parte, los físicos tampoco entienden bien qué mecanismo puso fin a la fase inflacionaria, una cuestión conocida como «problema de la salida elegante». Si un campo de energía puede provocar una expansión exponencial del espacio, ¿qué hace que ese proceso se detenga?

Por último, no disponemos de una explicación válida sobre el origen de los cinco parámetros que definen el modelo Λ-CDM, algunos de los cuales han de escogerse con suma precisión para que se ajusten a las observaciones. Y tampoco sabemos cuál era el estado del cosmos antes del período inflacionario, esas primeras billonésimas de billonésimas de billonésimas de segundo que siguieron a la gran explosión.

Problema 3: No entendemos cómo empezó todo

El mayor reto de la cosmología consiste en entender la gran explosión: la repentina y violenta emergencia del espacio, el tiempo y la materia a partir de un punto de densidad infinita. En términos técnicos, un punto con tales características recibe el nombre de singularidad. Una singularidad es algo sumamente grotesco: un punto en el que el espacio y el tiempo se curvan sobre sí mismos, donde el pasado resulta indistinguible del futuro y en el que fallan todas las leyes de la física. Es decir, un universo sin reglas ni orden de ningún tipo. En principio, a partir de tales condiciones podría haber surgido cualquier realidad lógicamente posible.

No hay ningún motivo para pensar que una singularidad tendría que dar lugar a un cosmos tan ordenado como el que vemos hoy. En su lugar, esperaríamos un universo completamente caótico, con enormes fluctuaciones de temperatura entre un lugar y otro. Por un lado, es muy posible que el efecto amplificador de la inflación no lograse suavizarlo del todo. Además, si las fluctuaciones hubiesen sido demasiado acusadas, la inflación ni siquiera podría haber comenzado. Los problemas asociados a una singularidad inicial no pueden resolverse recurriendo únicamente a la inflación.

Pero, por extrañas que resulten, las singularidades no son desconocidas para los físicos. Aparecen también en el centro de los agujeros negros, la clase de objetos que se forman cuando una estrella gigante colapsa sobre sí misma. Una estrella es una fragua nuclear que funde elementos químicos ligeros (hidrógeno, sobre todo) para crear otros más pesados. Esos procesos de fusión nuclear proporcionan energía al astro durante la mayor parte de su vida. Pero, una vez que el combustible nuclear se agota, la gravedad acaba dominando: una estrella unas 10 veces más masiva que el Sol colapsará sobre sí misma y luego explotará en forma de supernova. Si es aún mayor (con una masa superior a 15 o 20 veces la del Sol), la supernova dejará tras de sí un núcleo tan denso que no podrá soportar el colapso, por lo que acabará contrayéndose hasta tomar el tamaño de un punto. Cuando eso ocurre, se forma un agujero negro.

Un agujero negro puede definirse como una región del espacio en la que la gravedad es tan intensa que ni siquiera la luz puede escapar. La frontera de dicha región constituye una superficie bidimensional llamada «horizonte de sucesos». Dado que nada puede viajar más rápido que la luz, una vez que el material que componía la estrella (o cualquier otro objeto) cruce dicha frontera, quedará desconectado para siempre del resto del universo y avanzará inexorablemente hacia la singularidad central.

Las leyes de la física fallan también en esa clase de singularidades. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con la gran explosión, la singularidad central de un agujero negro se encuentra rodeada por un horizonte de sucesos. Dicha superficie se comporta como una especie de blindaje, una barrera que impide que cualquier información asociada a la singularidad

Susurros de la Creación

La búsqueda de ondas gravitacionales emitidas justo después de la gran explosión podría aportar pistas clave sobre el origen del universo



LUZ PRIMIGENIA: La batería de telescopios BICEP-Keck, en el Polo Sur, busca indicios de los primeros instantes del universo.

Aparte de un tiempo inmisericorde debido a un invierno inusualmente frío, la segunda semana del pasado mes de marzo empezó como cualquier otra. Pero entonces comenzaron a circular rumores entre la comunidad de cosmólogos sobre un inminente anuncio por parte del Centro Smithsoniano de Astrofísica de Harvard. Para el fin de semana, las conjeturas habían llegado a Facebook, Twitter y la blogosfera. No se trataría de un hallazgo ordinario, sino de uno de esos que, de resultar correctos, solo cabe esperar una vez en la vida.

El lunes 17 de marzo, la colaboración BICEP-Keck, que estudia el fondo cósmico de microondas mediante una batería de telescopios instalados en el Polo Sur, anunció la detección de un patrón característico en la polarización de dicha radiación. Si su interpretación de los datos era correcta, esa huella estaría confirmando una de las predicciones clave de algunos de los modelos inflacionarios más simples: que las ondas gravitacionales generadas justo después de la gran explosión dejaron una impronta en el fondo de microondas equiparable a la de las fluctuaciones de densidad y temperatura que sacudieron el universo primigenio. Asimismo, el hallazgo constituiría la primera prueba directa de la naturaleza cuántica de la gravedad, el gran quebradero de cabeza de la física teórica del pasado siglo.

Pero, en ciencia, como en la vida, las cosas rara vez son tan fáciles como parecen. Los mismos modelos inflacionarios que predicen un nivel observable de ondas gravitacionales en la polarización del fondo de microondas vaticinan, asimismo, una huella detectable en las fluctuaciones de temperatura de dicha luz. El año pasado, el satélite Planck, de la ESA, midió con gran detalle esas fluctuaciones; sin embargo, no halló nada. Por otra parte, también el polvo de nuestra galaxia emite luz polarizada en la banda de microondas, lo que hasta cierto punto podría haber contaminado la señal observada por la colaboración BICEP-Keck [*véase* «Tras las huellas de la inflación», por Robert Schwarz, e «¿Inflación o polvo?», por Licia Verde; Investigación y Ciencia, julio de 2014].

¿Qué implica todo ello para nuestro modelo holográfico de la gran explosión? Las observaciones relativas al universo primitivo se limitan a un puñado de indicios que, por ahora, parecen contradictorios. La colaboración Planck tiene previsto publicar datos adicionales dentro de pocas semanas, y pronto otros equipos se sumarán a estas investigaciones. Reconstruir los primeros instantes del universo constituye una ardua tarea. Solo con tiempo —y quizás algo de suerte— llegaremos a saber cómo empezó todo.

se filtre hacia el exterior. En un agujero negro, el horizonte de sucesos protege a los observadores externos de los imprevisibles efectos de una singularidad, un fenómeno que ha dado en llamarse «censura cósmica».

Oculta tras un horizonte de sucesos, una singularidad resulta inofensiva. Sus perturbadoras consecuencias quedan sin efecto, lo que permite que las leyes de la física puedan seguir describiendo y prediciendo todo lo que sucede en el exterior. De hecho, visto desde fuera, un agujero negro constituye un objeto muy simple, suave y uniforme, que queda completamente descrito por su masa y su momento angular (y su carga eléctrica, si la tuviera). Los físicos dicen por ello que «los agujeros negros no tienen pelo»; es decir, que no poseen ningún rasgo distintivo más allá de su masa, momento angular y carga eléctrica.

Sin embargo, la singularidad que normalmente se asocia a la gran explosión no se encuentra oculta por ningún horizonte de sucesos. Nos gustaría encontrar algún mecanismo que nos protegiese de esa singularidad y de su catastrófica impredictibilidad. Ese es justamente el escenario que proponemos.

CORTESÍA DE STEFFEN RICHTER, UNIVERSIDAD HARVARD

COLAPSO EXTRADIMENSIONAL

La nueva censura cósmica que postulamos difiere de un horizonte de sucesos ordinario en un aspecto clave. Por regla general, un horizonte de sucesos corresponde a una superficie bidimensional. Sin embargo, dado que el universo que conocemos presenta tres dimensiones espaciales, un horizonte de sucesos que ocultase la singularidad asociada a la gran explosión debería tener tres dimensiones, no dos. Si suponemos que ese horizonte tridimensional se produjo como consecuencia de un colapso gravitatorio, dicho proceso tendría que haber ocurrido en un universo de cuatro dimensiones espaciales.

La idea de que el universo podría contar con más dimensiones espaciales que las tres que percibimos es casi tan antigua como la propia relatividad general. Fue concebida por Theodor Kaluza en 1919 y desarrollada en los años veinte por Oskar Klein. Aunque su propuesta permaneció prácticamente ignorada durante más de medio siglo, su popularidad aumentó durante los años ochenta debido al auge de la teoría de cuerdas. Algo después, la cosmología incorporó la idea de un universo con más de tres dimensiones espaciales en una serie de modelos conocidos como «mundos brana».

Según el postulado básico de un mundo brana, nuestro cosmos tridimensional sería, en realidad, una hipersuperficie inmersa en un espaciotiempo de cuatro o más dimensiones espaciales. El universo tridimensional recibe el nombre de *brana* (un término que generaliza el concepto de membrana, o superficie bidimensional). Todas las formas de materia y energía conocidas se hallarían confinadas en esa brana tridimensional, como si se tratase de una película proyectada sobre una pantalla o de las siluetas que veían los prisioneros de Platón. La gravedad, sin embargo, se propagaría tanto a lo largo de la brana como a través de las dimensiones adicionales.

Consideremos ahora un suprauniverso de cuatro dimensiones espaciales, el cual habría existido desde mucho antes de la gran explosión. Podemos imaginar dicho universo poblado de objetos, como estrellas y galaxias tetradimensionales. Al igual que ocurre en tres dimensiones, una de esas estrellas tetradimensionales podría también quedarse sin combustible y convertirse en un agujero negro. Un agujero negro tetradimensional también quedaría rodeado por un horizonte de sucesos; es decir, por una frontera de la que nada podría escapar. Sin embargo, dicho horizonte no tendría dos dimensiones espaciales, sino tres.

Al modelizar la muerte de una estrella tetradimensional, encontramos toda una variedad de situaciones en las que el material expulsado durante el colapso acaba formando una brana tridimensional, que, lentamente, se expande alrededor del horizonte de sucesos. Nuestro universo se correspondería con esa brana; es decir, sería una especie de holograma de una estrella tetradimensional que sucumbe y forma un agujero negro. La singularidad asociada al proceso quedaría oculta, escondida para siempre tras un horizonte de sucesos tridimensional.

¿ES REAL?

Nuestro modelo cuenta con varios aspectos a su favor. En primer lugar, elimina la singularidad «desnuda» que dio origen a nuestro universo. Pero ¿qué decir de los otros problemas pendientes, como la gran uniformidad y la planitud casi perfecta de nuestro cosmos?

Dado que la existencia del suprauniverso tetradimensional podría extenderse un tiempo potencialmente infinito hacia el pasado, cualquier región caliente habría tenido tiempo de sobra para alcanzar el equilibrio. El suprauniverso sería suave, y la brana tridimensional en la que vivimos habría heredado esa uniformidad. Por otro lado, puesto que el agujero tetradimensional carecería de rasgos distintivos (no tendría «pelo»), también nuestro universo sería muy regular. Por último, cuanto mayor sea la masa de la estrella tetradimensional, más plana resulta la geometría de la brana tridimensional. Así pues, la planitud de nuestro universo quedaría explicada a partir de su origen como detritus del colapso de una estrella de gran masa.

Así pues, nuestro modelo holográfico de la gran explosión no solo anula los perniciosos efectos de la singularidad inicial, sino que resuelve también los grandes enigmas de la uniformidad y planitud del cosmos sin necesidad de postular un período inflacionario.

Por disparatada que suene la idea, las observaciones detalladas del fondo cósmico de microondas tal vez puedan ponerla a prueba. Fuera de nuestra brana tridimensional, cabe esperar que haya materia tetradimensional, la cual se vería afectada por el campo gravitatorio del agujero negro. Resulta posible demostrar que las fluctuaciones térmicas de esa materia adicional inducirían perturbaciones en la brana tridimensional. Estas, a su vez, distorsionarían levemente el fondo de microondas, lo que dejaría en él una huella potencialmente detectable. Por el momento, nuestros cálculos predicen un resultado que difiere en un 4 por ciento de los últimos datos obtenidos por el satélite Planck, si bien esta discrepancia podría deberse a efectos secundarios que no hemos modelizado de la manera apropiada.

Por otro lado, si el agujero negro tetradimensional rotase sobre sí mismo (es muy habitual que los agujeros negros roten), la brana tridimensional no presentaría el mismo aspecto en todas direcciones. En tal caso, la estructura a gran escala de nuestro universo exhibiría ligeras diferencias en función de la dirección en la que mirásemos. En principio, esa direccionalidad podría detectarse en las sutiles variaciones que motean el fondo de microondas.

Por supuesto, si bien nuestro modelo holográfico de la gran explosión resuelve una cuestión monumental —el nacimiento de nuestro universo—, plantea al mismo tiempo otra serie de preguntas. La principal de todas ellas: ¿cómo se originó el suprauniverso progenitor?

Para afrontar dicha cuestión, tal vez resulte útil recordar qué sucedió con los prisioneros de Platón. Cuando por fin salieron de la cueva, la luz del sol los cegó. Tardaron un tiempo adaptarse a su nuevo ambiente. Aunque al principio solo distinguían reflejos y sombras, más tarde pudieron vislumbrar la luna y las estrellas. Al final, acabaron concluyendo —correctamente— que el sol era «el autor de todo lo que veían»: el día, la noche, las estaciones y las sombras. Del mismo modo que nosotros no entendemos el suprauniverso tetradimensional, los prisioneros de Platón nunca llegaron a comprender qué fuerzas alimentaban el astro. Pero, al menos, ya sabían dónde buscar las respuestas.

PARA SABER MÁS

Out of the white hole: A holographic origin for the Big Bang. Razieh Pourhasan, Niayesh Afshordi y Robert B. Mann en *Journal of Cosmology and Astroparticle Physics*, vol. 2014, artículo JCAP04(2014)005, abril de 2014. Disponible en **iopscience.iop.org/1475-7516/2014/04/005**

EN NUESTRO ARCHIVO

Salir de la oscuridad. Georgi Dvali en *IyC*, abril de 2004.
El espacio, ¿una ilusión? Juan Maldacena en *IyC*, enero de 2006.
El origen del universo. Michael S. Turner en *IyC*, noviembre de 2009.



Un nuevo tipo de herencia

Sustancias dañinas, el estrés y otros factores pueden modificar de modo permanente qué genes se activan sin alterar su código. Algunos de estos cambios epigenéticos podrían transmitirse y causar enfermedades a las generaciones futuras

Michael K. Skinner

EN SÍNTESIS

La actividad de los genes está regulada por factores epigenéticos, como ciertas moléculas que se unen al ADN y a las proteínas de los cromosomas y que codifican una información independiente de la secuencia de ADN. La mayoría de las marcas epigenéticas se restablecen poco después de la concepción.

Los contaminantes, el estrés, la dieta y otros factores ambientales pueden provocar cambios permanentes en el conjunto de marcas epigenéticas y, de este modo, alterar el comportamiento de células y tejidos. Algunos cambios adquiridos pueden transmitirse a los descendientes.

Es posible que nuestra salud y la de nuestros hijos se vea perjudicada por sucesos que afectaron a nuestra bisabuela durante el embarazo. La herencia epigenética podría influir en ciertas enfermedades, como la obesidad y la diabetes, y también en la evolución de las especies.

Michael K. Skinner es catedrático de biología en la Universidad estatal de Washington. Ha publicado más de 250 artículos científicos, entre los que se incluyen docenas de estudios sobre la herencia epigenética transgeneracional.



CUANDO NACIERON MIS HIJOS, HACE UNOS TREINTA AÑOS, SABÍA QUE LA MITAD DE SU ADN lo habían heredado de mí. En esa época se creía que la transferencia de ADN del espermatozoide o del óvulo al embrión era la única forma con la que los progenitores transmitían información hereditaria a la descendencia, al menos en los humanos y otros mamíferos.

Por supuesto, era consciente de que el ADN no determinaba el destino de una persona. Si bien es cierto que muchas de las características de un niño o niña están escritas en su ADN (en concreto, en los genes que codifican la forma y función de las proteínas, la mano de obra de la célula), la experiencia diaria también importa. Muchas de las contingencias de la vida, como la alimentación, los contaminantes y el estrés, afectan al funcionamiento de los genes. De este modo, con frecuencia se recurre a factores sociales o ambientales para explicar por qué dos gemelos idénticos terminan padeciendo enfermedades distintas a pesar de poseer dotaciones genéticas muy similares.

Por entonces ignorábamos que el legado biológico que cedemos a nuestros hijos incluye algo más que nuestras secuencias de ADN; de hecho, no solo nuestros hijos, sino también nuestros nietos y bisnietos, podrían heredar lo que se conoce como información epigenética. Esta, al igual que el ADN, reside en los cromosomas (que albergan los genes) y regula funciones celulares. Pero es distinta de la secuencia de ADN y responde a los cambios ambientales. Puede adoptar formas diversas, entre ellas pequeñas moléculas que se unen químicamente al ADN y a las proteínas presentes en los cromosomas.

Nuestras investigaciones y las de otros grupos, llevadas a cabo sobre todo con ratas y ratones, han revelado que ciertos contaminantes, como varios compuestos de uso agrícola, el combustible de aviones e incluso algunos plásticos, pueden inducir modificaciones epigenéticas que causan enfermedades y problemas reproductivos sin alterar la secuencia de ADN. Más aún, cuando estas epimutaciones se producen en las células que dan lugar a óvulos y espermatozoides, parecen quedar fijadas en determinados sitios y transmitirse a las generaciones posteriores.

Esta área de la ciencia está evolucionando con rapidez y, hoy en día, varios estudios a largo plazo insinúan que las epimutaciones también pasarían de una generación a otra en los humanos. Teniendo en cuenta el gran número de rasgos biológicos que compartimos con otros mamíferos, cabría esperar la existencia de herencia epigenética transgeneracional en las personas. De ser así, ello acarrearía profundas implicaciones en la salud pública. Parte de los problemas crecientes de obesidad, diabetes y otras enfermedades que afectan a las generaciones nacidas después de la Segunda Guerra Mundial y a otras más recientes podrían haberse originado por la exposición de sus padres y abuelos a contaminantes como el DDT y las dioxinas.

LA MATERIA OSCURA DEL GENOMA

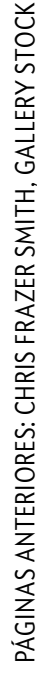
Hace ya tiempo que se han reconocido los efectos epigenéticos sobre las células, pero el alcance de su implicación solo ha empezado a quedar claro en fechas recientes. Hace décadas, los biólogos se dieron cuenta de que en numerosos puntos del ADN de mamíferos se fijaba un radical metilo ($-CH_3$). En los humanos suele observarse esta marca epigenética allí donde una letra C del código genético (citosina) precede a una G (guanina), lo que sucede en alrededor de 28 millones de lugares de los cromosomas. Al principio, se pensaba que la principal función de la metilación consistía en desactivar los transposones. Estos corresponden a segmentos del ADN que pueden desplazarse por sí mismos desde su posición original hacia otras partes del genoma, lo que en ocasiones provoca enfermedades. Hoy sabemos que la metilación también ayuda a regular la actividad de los genes normales y se halla alterada en muchos tipos de cáncer y otras enfermedades.

En los años noventa del siglo XX, empezaron a desvelarse otras marcas epigenéticas. Se descubrió que la metilación, la acetilación y otras modificaciones químicas pueden marcar unas estructuras en forma de pequeñas esferas formadas por un grupo de proteínas denominadas histonas. En los cromosomas, el ADN se enrolla en torno a cada una de estas esferas. La marcas controlan la intensidad de enrollamiento alrededor de los grupos de histonas y hacen que las esferas adyacentes se agrupen o separen, con lo que contribuyen a activar o desactivar conjuntos enteros de genes. De este modo, los que se sitúan en las regiones fuertemente enrolladas quedan fuera del alcance de las proteínas que ponen en marcha su actividad.

Desde entonces, se han descubierto otros mecanismos epigenéticos, como la cambiante estructura tridimensional del ADN y de los cromosomas, así como una serie de variedades de ARN. Se trata de ARN no codificantes que interaccionan con las marcas epigenéticas unidas al ADN o a las histonas.

En conjunto, los mecanismos epigenéticos influyen en la actividad génica de forma compleja e independiente de la secuencia del ADN. La interacción entre genes y epigenoma es dinámica y aún resulta enigmática. Sin embargo, sabemos que cada vez que una célula se multiplica, las marcas de sus cromosomas se copian en los de las células hijas. De este modo, los acontecimientos epigenéticos que tienen lugar en las primeras etapas de la vida pueden alterar la función de las células en el futuro.

También sabemos que, durante el desarrollo y envejecimiento del organismo, mientras las células se esfuerzan en proteger la secuencia de ADN de cualquier daño, van corrigiendo a la vez la configuración de las marcas epigenéticas. Estos cambios ayudan a determinar cómo se especializan las células para convertirse, por ejemplo, en una célula cutánea o en una neurona; alteraciones sutiles en la información epigenética modifican qué genes se activan en cada parte del organismo. Los compuestos nocivos, las deficiencias nutricionales y otros tipos de estrés



pueden provocar también la adición o eliminación de marcas epigenéticas y afectar a la actividad génica.

Hoy nadie duda que los efectos epigenéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo, el envejecimiento e incluso en el cáncer. Pero se debate si, en los mamíferos, las epimutaciones pueden transmitirse a lo largo de varias generaciones. Los datos obtenidos en un número cada vez mayor de experimentos nos han convencido de que así es.

HERENCIA ACCIDENTAL

Nuestras primeras pruebas sobre la existencia de epimutaciones multigeneracionales fue resultado de la serendipia. Hace unos trece años, junto con Andrea Cupp y otros colaboradores de la Universidad estatal de Washington, estábamos utilizando ratas para estudiar los efectos sobre la reproducción de dos productos agrícolas comunes: el pesticida metoxicloro y el fungicida vinclozolina. Igual que otros, se trata de compuestos que alteran la función endocrina; interfieren con las señales hormonales que ayudan a dirigir la formación y el funcionamiento del sistema reproductor. Habíamos inyectado los productos a ratas que se hallaban en su segunda semana de gestación (cuando se desarrollan las gónadas del embrión) y comprobamos que casi toda la descendencia masculina presentaba testículos anómalos que fabricaban espermatozoides débiles y en escasa cantidad.

En aquel momento no teníamos en cuenta la epigenética y nunca se nos ocurrió que estos defectos pudieran heredarse, de modo que no intentamos cruzar las ratas que en el útero habían sido expuestas al metoxicloro o a la vinclozolina. Pero un día, Cupp vino a mi despacho a disculparse: por error había cruzado machos y hembras no emparentados entre sí procedentes de ese experimento.

Le indiqué que comprobase si los nietos de las ratas gestantes expuestas presentaban defectos, aunque no esperaba que hallase ninguno. Para nuestra sorpresa, más del 90 por ciento de los machos de esas camadas mostraban las mismas anomalías testiculares que sus progenitores, a pesar de que estos últimos eran tan solo fetos cuando ellos y sus madres fueron brevemente expuestos a las sustancias dañinas.

El resultado chocaba porque numerosos estudios toxicológicos habían intentado demostrar que ciertos compuestos ambientales, como la vinclozolina, provocaban mutaciones en el ADN, pero no lo habían conseguido. Nosotros mismos habíamos confirmado que la frecuencia de las mutaciones genéticas no aumentaba en las ratas expuestas a los compuestos. Además, la genética clásica no podía explicar un nuevo rasgo que aparecía con una frecuencia del 90 por ciento en diferentes familias.

Sin embargo, sabíamos que el minúsculo feto contiene células germinales primordiales, que son las células progenitoras que dan lugar a los óvulos y a los espermatozoides. Pensamos que lo más probable era que el compuesto agrícola hubiese afectado a estas células progenitoras y que, sencillamente, el efecto perduró hasta que las células se dividieron para producir los óvulos y los espermatozoides, los cuales, en última instancia, darían lugar a los nietos. De ser así, la breve exposición química habría sido la causa directa de los problemas testiculares en los nietos, y las futuras generaciones deberían ser totalmente normales.

Una prueba segura nos permitiría saber si todo podía achacarse a la influencia directa. Criamos una cuarta generación, y después una quinta; en cada caso, cruzamos descendientes no emparentados de las ratas originales expuestas para evitar que el rasgo se fuese diluyendo. Cuando los bisnietos —y, posteriormente, los tataranietos— maduraron, los machos de cada generación padecieron alteraciones similares a los de sus antecesores. Todas esas anomalías habían surgido a raíz de una breve (aunque inusualmente elevada) dosis de productos químicos agrícolas que, durante décadas, se habían utilizado para fumigar frutas, verduras, viñedos y campos de golf.

Cuando los tataranietos machos maduraron, experimentaron problemas similares a los de sus ancestros. Todos ellos causados por una breve dosis de compuestos muy utilizados en la agricultura

Me quedé estupefacto ante los resultados. Durante varios años repetimos los experimentos numerosas veces para confirmarlos y para reunir pruebas adicionales. Concluimos que la explicación más verosímil era que la exposición había provocado una epimutación que afectaba al desarrollo de las gónadas en los embriones masculinos. Y esa epimutación pasaba de los espermatozoides a las células de un embrión en desarrollo, entre las que se incluyen las células germinales primordiales, y así, sucesivamente, durante generaciones. En 2005 publicamos los resultados en la revista *Science*, junto con nuestra hipótesis de la epimutación y otras pruebas prometedoras, aunque preliminares, que respaldaban la idea de que la exposición al fungicida había alterado la metilación en varios puntos importantes del ADN de los espermatozoides de la descendencia.

HALLAZGOS PERTURBADORES

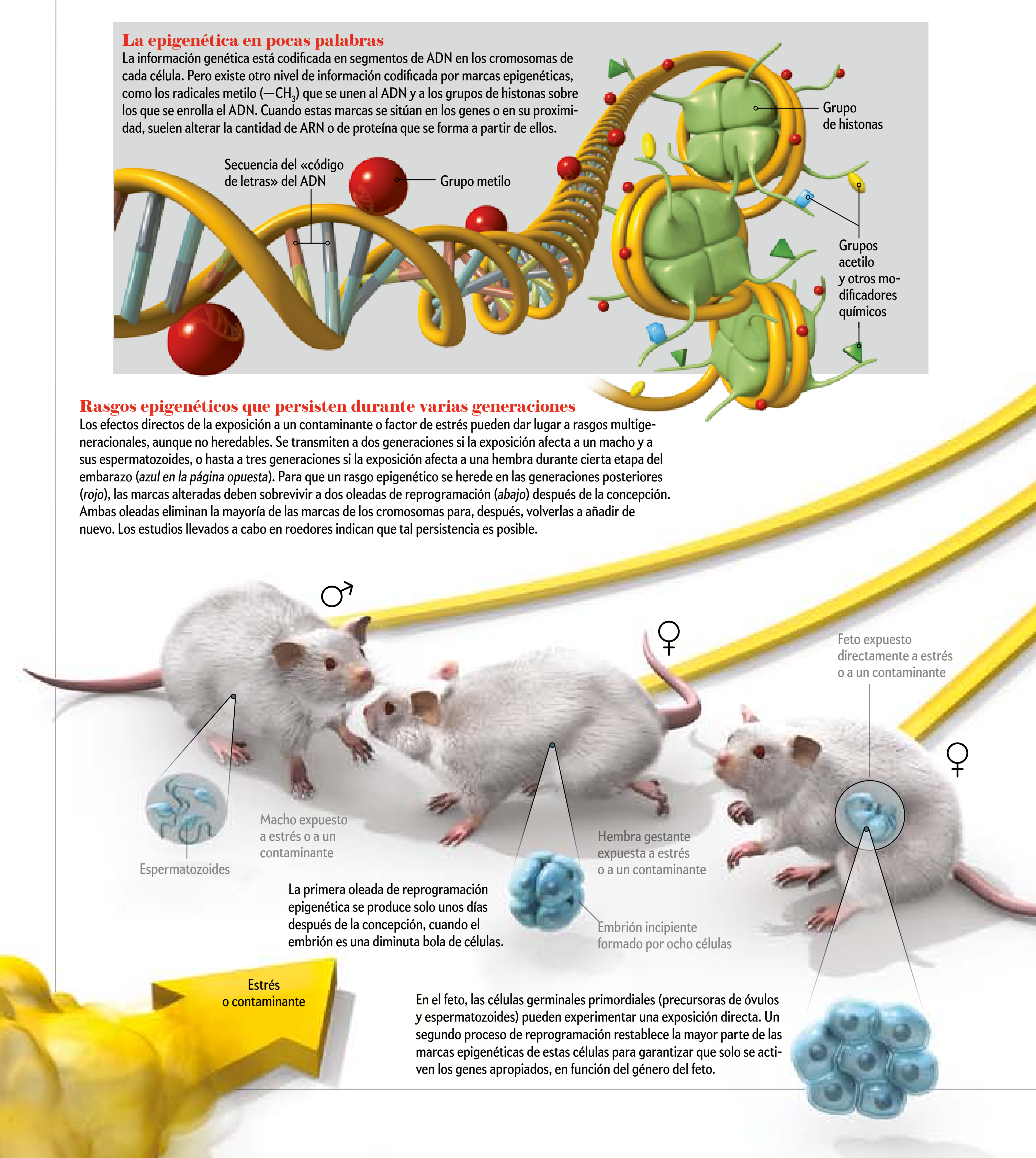
Lo que vino después fue un debate tempestuoso. Los investigadores de compañías que venden vinclozolina, así como un estudio no procedente de la industria, informaron que no podían reproducir algunos de nuestros resultados. Sin embargo, en los últimos años cada vez más pruebas indican que las epimutaciones pueden persistir durante varias generaciones. Los estudios de seguimiento llevados a cabo en nuestro laboratorio han demostrado que los bisnietos de las ratas tratadas con fungicida presentan, de modo generalizado, patrones de metilación alterados en sus espermatozoides, testículos y ovarios, así como una actividad génica anómala en sus células germinales primordiales. También descubrimos que la cuarta generación es propensa a la obesidad y la ansiedad; sus integrantes incluso eligen pareja de forma distinta. Mientras tanto, nuestro grupo y otros hemos añadido más contaminantes y sustancias estresantes a la lista de factores que inducen cambios; hemos observado la herencia transgeneracional de rasgos adquiridos en una amplia gama de especies, entre ellas plantas, moscas, gusanos, peces, roedores y cerdos.

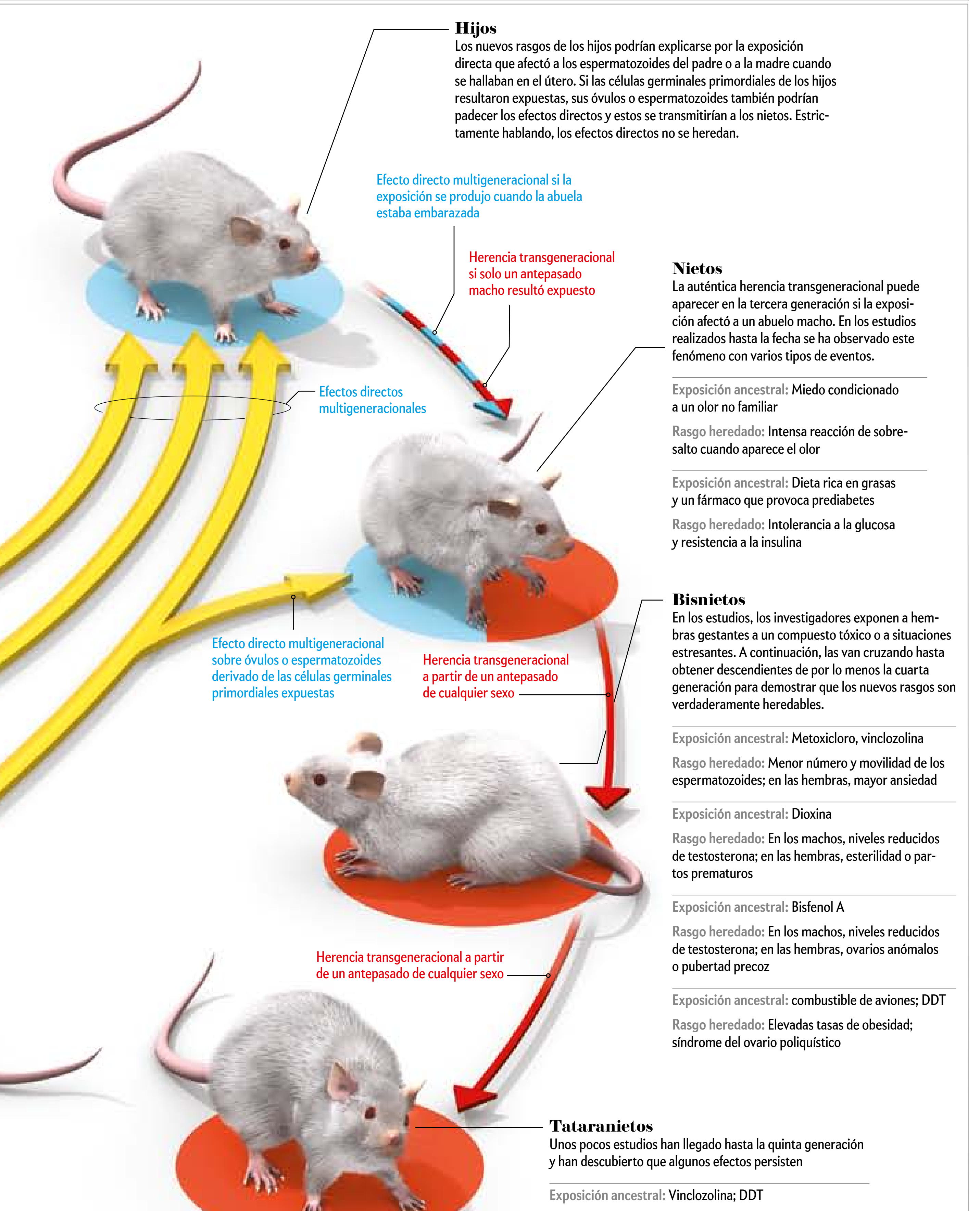
En 2012 publicamos que la exposición de ratas gestantes al contaminante dioxina, a combustible de aviones, a repelente de

Continúa en la página 30

La herencia más allá de los genes

Las experiencias vitales de animales y plantas, como la exposición a determinados contaminantes o sucesos estresantes, pueden afectar a la salud de sus descendientes sin mutar su ADN. Este tipo de exposiciones puede repercutir en los hijos y nietos debido a su acción directa sobre óvulos, espermatozoides y otras células reproductoras. Pero la herencia epigenética transgeneracional, por medio de alteraciones heredables en las moléculas que se unen al ADN de estas células, puede afectar incluso a descendientes más lejanos.





Hijos
Los nuevos rasgos de los hijos podrían explicarse por la exposición directa que afectó a los espermatozoides del padre o a la madre cuando se hallaban en el útero. Si las células germinales primordiales de los hijos resultaron expuestas, sus óvulos o espermatozoides también podrían padecer los efectos directos y estos se transmitirían a los nietos. Estrictamente hablando, los efectos directos no se heredan.

Nietos
La auténtica herencia transgeneracional puede aparecer en la tercera generación si la exposición afectó a un abuelo macho. En los estudios realizados hasta la fecha se ha observado este fenómeno con varios tipos de eventos.

Exposición ancestral: Miedo condicionado a un olor no familiar
Rasgo heredado: Intensa reacción de sobresalto cuando aparece el olor

Exposición ancestral: Dieta rica en grasas y un fármaco que provoca prediabetes
Rasgo heredado: Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina

Bisnietos
En los estudios, los investigadores exponen a hembras gestantes a un compuesto tóxico o a situaciones estresantes. A continuación, las van cruzando hasta obtener descendientes de por lo menos la cuarta generación para demostrar que los nuevos rasgos son verdaderamente heredables.

Exposición ancestral: Metoxicloro, vinclozolina
Rasgo heredado: Menor número y movilidad de los espermatozoides; en las hembras, mayor ansiedad

Exposición ancestral: Dioxina
Rasgo heredado: En los machos, niveles reducidos de testosterona; en las hembras, esterilidad o partos prematuros

Exposición ancestral: Bisfenol A
Rasgo heredado: En los machos, niveles reducidos de testosterona; en las hembras, ovarios anómalos o pubertad precoz

Exposición ancestral: combustible de aviones; DDT
Rasgo heredado: Elevadas tasas de obesidad; síndrome del ovario poliquístico

Tataranietos
Unos pocos estudios han llegado hasta la quinta generación y han descubierto que algunos efectos persisten

Exposición ancestral: Vinclozolina; DDT
Rasgo heredado: En machos, enfermedades de próstata, riñones y testículos; en hembras, enfermedades de ovarios

EMILY COOPER

Viene de la página 27
insectos o a una combinación de bisfenol A y ftalatos (componentes de los plásticos utilizados en los envases alimentarios y en los empastes dentales) provocan una serie de trastornos hereditarios en los descendientes de cuarta generación, como anomalías en la pubertad, obesidad y enfermedades de los ovarios, los riñones o la próstata. Hemos hallado cientos de alteraciones en la metilación del ADN de los espermatozoides relacionadas con la exposición. Los efectos no siguen las pautas de herencia de la genética clásica, de modo que creemos que las epimutaciones, y no las mutaciones de la secuencia del ADN, son las causantes de estos trastornos.

Kaylon Bruner-Tran y Kevin Osteen, de la facultad de medicina de la Universidad Vanderbilt, también estudiaron los efectos de la dioxina en ratones y descubrieron que alrededor de la mitad de las hijas de las hembras expuestas eran estériles; entre las que no lo eran, muchas tuvieron partos prematuros. Los problemas en la concepción y la gestación persistieron durante al menos dos generaciones más.



LA FUMIGACIÓN CON DDT, una práctica habitual en los años cuarenta y cincuenta del siglo XX para controlar la población de mosquitos, podría haber causado epimutaciones que persisten incluso en algunos de los niños que nacen hoy.

CORBIS

En estos estudios se aplican dosis químicas muy superiores a las que normalmente uno está expuesto en un ambiente contaminado. Pero las investigaciones de Jennifer Wolstenholme y otros colaboradores de la facultad de medicina de la Universidad de Virginia han revelado efectos transgeneracionales con dosis semejantes a las que podrían recibir los humanos. Han descubierto que, cuando se administra bisfenol A a los ratones, el suficiente como para alcanzar valores sanguíneos similares a los medidos en mujeres estadounidenses gestantes, sus descendientes, hasta la quinta generación, pasan menos tiempo explorando sus jaulas y más tiempo interaccionando con otros ratones. Se sospecha que tal conducta se debe a una alteración en la actividad de los genes de la oxitocina y la vasopresina, los cuales influyen en el comportamiento social. Si bien los efectos parecen asociarse a cambios en la metilación del ADN (igual que en nuestro estudio con bisfenol A), los datos que respaldan esta afirmación siguen siendo indirectos. Tal vez podrían intervenir otras modificaciones epigenéticas.

En la actualidad se están llevando a cabo estudios que podrían determinar si las epimutaciones perjudican a varias generaciones humanas, como ocurre en los roedores. Una de estas investigaciones está centrada en un desafortunado experimento natural. En 1976, una explosión de una planta química en Seveso, Italia, expuso a la población a las mayores concentraciones de dioxina jamás registradas tras un vertido de este compuesto. Los científicos midieron la cantidad de dioxina en la sangre de casi 1000 mujeres afectadas y, desde entonces, han realizado un seguimiento sobre su estado de salud.

En 2010 informaron que, cada vez que la cantidad de dioxina recibida por una mujer se multiplicaba por 10, el tiempo medio que necesitaba para quedarse embarazada se incrementaba en un 25 por ciento, y el riesgo de esterilidad se duplicaba. En 2013, el equipo también observó que las mujeres menores de 13 años en el momento del accidente presentaban, al llegar a adultas, un riesgo dos veces superior de sufrir síndrome metabólico (un conjunto de alteraciones que predisponen a padecer diabetes y cardiopatías). Descubrieron que muchas nietas de las mujeres expuestas daban resultados anómalos en las pruebas de la función tiroidea.

Dado que los trastornos reproductivos y metabólicos parecen ser las enfermedades más frecuentes transmitidas por medio del epigenoma en los animales experimentales, estos hallazgos hacen pensar que las dioxinas favorecerían las epimutaciones en los humanos. Esta sospecha se reforzaría si, en los años venideros, los hijos y nietos de las mujeres expuestas mostrasen mayores tasas de esterilidad, obesidad y enfermedades asociadas, además de patrones de metilación alerados.

Sirviéndose de otro experimento natural, Marcus Pembrey, de la Universidad de Londres, Lars Olov Bygren, del Instituto Karolinska en Estocolmo, y sus colaboradores han llevado a cabo una fascinante serie de estudios con los datos sobre unas 300 personas nacidas en 1890, 1905 y 1920 en Överkalix, en Suecia, así como sobre sus padres y abuelos. Los investigadores compararon los registros de mortalidad de los sujetos con las estimaciones del suministro de alimentos al pueblo, que durante el siglo XIX atravesó varios bienios en los que a una buena cosecha le siguió la pérdida de los cultivos. Comprobaron que las mujeres cuyas abuelas paternas habían padecido de niñas uno de estos ciclos de abundancia-hambruna presentaban una mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares letales.

Curiosamente, ese incremento no se halló en los hombres, ni en aquellas mujeres cuyas abuelas y abuelos maternos soportaron una repentina escasez de alimentos. Por varios motivos, esta extraña pauta hereditaria apunta con fuerza a la influencia de la epigenética y, más concretamente, a un fenómeno conocido como impronta genética. Se han realizado observaciones similares en los descendientes de una población holandesa que padeció hambruna durante la Segunda Guerra Mundial.

LA IMPRONTA EPIGENÉTICA DE LOS PROGENITORES

A pesar del creciente número de pruebas, muchos biólogos todavía se resisten a aceptar la idea de que las epimutaciones inducidas por el ambiente se puedan fijar en la línea germinal. La hipótesis parece contradecir una idea muy consolidada, según la cual durante el proceso de reproducción casi todas las marcas epigenéticas son suprimidas del ADN y, más tarde, se vuelven a añadir, no en una, sino en dos ocasiones. Estos mecanismos

limpiarían cualquier epimutación adquirida antes de que pudiese causar problemas en la siguiente generación. Tal creencia fue uno de los otros motivos por los que nuestros hallazgos de 2005 despertaron el acalorado debate. Las eliminaciones sí se producen, pero aún se desconoce con qué magnitud.

La primera tanda de ellas tiene lugar unos días después de la concepción. Los grupos metilo son retirados de los cromosomas, un proceso que confiere a las células madre embrionarias la capacidad de generar cualquier tipo de célula. Posteriormente, mientras el feto empieza a desarrollarse, se vuelven a añadir las marcas. A medida que las células se dividen y especializan aparecen patrones característicos de metilación en cada tipo celular, los cuales ayudan a adquirir las funciones particulares.

Sin embargo, unos pocos genes se libran de estas primeras eliminaciones. Los biólogos se refieren a ellos como «genes con impronta» materna o paterna, porque conservan las marcas epigenéticas que garantizan que solo se utilice la copia del gen de la madre o la del padre para la síntesis de una proteína. Por ejemplo, en mis hijos el gen *IGF2*, que codifica una hormona importante para el crecimiento del feto, solo es activo en el cromosoma que han heredado de mí. La copia del gen procedente de su madre está desactivada por la acción conjunta de la metilación del ADN y de una forma de ARN no codificante.

La segunda fase de eliminaciones epigenéticas y reprogramación empieza más tarde, cuando el feto de rata alcanza el tamaño de la cabeza de un alfiler, o el humano el de un guisante. En este momento las células germinales primordiales comienzan a aparecer en las gónadas recién formadas del embrión (es cuando administramos vinclozolina u otros contaminantes a nuestros animales experimentales). En las ratas, este período dura alrededor de una semana; en los humanos abarca desde la sexta hasta la decimoctava semana del embarazo.

Se cree que la segunda fase resulta drástica; se suprimen las marcas de metilo incluso en los genes con impronta de las células precursoras de óvulos y espermatozoides. Sin embargo, más adelante se vuelven a añadir para establecer el patrón apropiado en cada sexo: en las hembras, los cromosomas que formarán parte de los óvulos adquieren un patrón de metilación materno, mientras que en los machos los cromosomas que irán a parar a los espermatozoides adquieren un patrón paterno. El proceso evita que cualquier descendiente reciba dos copias activadas o dos copias desactivadas de los genes con impronta, ya que se necesita una de cada.

El mecanismo que restablece las marcas en los genes con impronta podría verse afectado por agresiones ambientales y fijar nuevas epimutaciones en la línea germinal. Si alguna circunstancia —ya sea una contaminación, un desequilibrio hormonal provocado por el estrés o una deficiencia nutricional que altera el metabolismo— afecta al embrión cuando el segundo barrido está a punto de iniciarse, podría determinar qué marcas se suprimen para siempre y cuáles no, o cuáles se restablecen al final de la fase de reprogramación.

Probablemente, la mayoría de las epimutaciones apenas tienen consecuencias o se corrigen en la siguiente generación, pero toda regla tiene su excepción. Si una epimutación en una célula de la línea germinal queda protegida durante la reprogramación del epigenoma, tal como sucede en un gen con impronta, puede mantenerse hasta afectar a la siguiente generación, y quizás también a las posteriores.

Si la idea es correcta, la herencia epigenética podría tener importantes repercusiones en medicina. Algunos científicos están investigando si los «obesógenos» (compuestos ambientales que alteran el metabolismo humano y hacen ganar peso) aumentan el riesgo de obesidad de una forma que podría heredarse. El año pasado, Bruce Blumberg y sus colaboradores de la Universidad de California en Irvine demostraron que las hembras gestantes de ratón que habían bebido agua contaminada con tributilina (un compuesto muy utilizado para evitar la adherencia de diversos organismos en el casco de los barcos) tuvieron crías propensas a desarrollar un mayor número de células adiposas e hígados grasos. Las alteraciones persistieron durante dos generaciones más, un efecto que halla su explicación más sencilla en una epimutación. Por tanto, aunque no cabe duda de que en los últimos cincuenta años los cambios en el estilo de vida y en la disponibilidad de alimentos son los principales responsables del incremento de la obesidad, la diabetes y otras enfermedades de los «países ricos», cabría pensar que algunas exposiciones antiguas han aumentado nuestra vulnerabilidad ante esos males.

Pongamos el ejemplo de países como Estados Unidos, donde durante los años cuarenta y cincuenta del siglo XX los niños estuvieron expuestos al DDT. En nuestros experimentos resultaba revelador el hecho de que, al inyectar DDT a los animales, más de la mitad de los descendientes de la cuarta generación (bisnietos) padecerán obesidad, a pesar de que la segunda generación presentaba un tamaño normal. La epigenética parecía ser la culpable. De igual modo, en las tres generaciones posteriores a los años cincuenta, la tasa de obesidad entre los estadounidenses adultos ha aumentado de manera espectacular, y hoy en día supera el 35 por ciento.

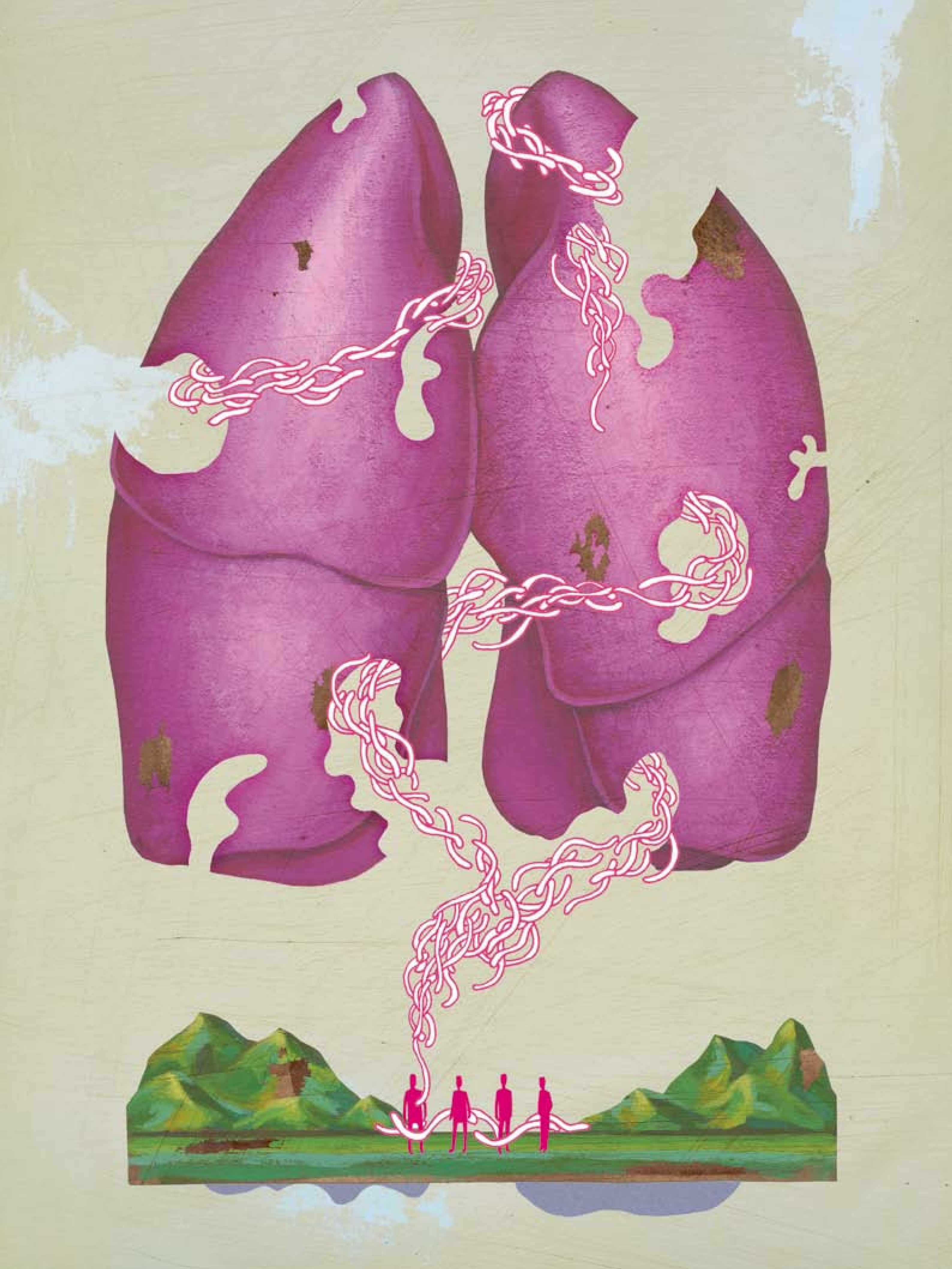
Si el ambiente puede provocar cambios transgeneracionales a largo plazo en la actividad génica sin alterar la secuencia codificante del ADN, entonces habrá que ampliar el concepto clásico de la evolución (el lento proceso de mutaciones aleatorias que son «seleccionadas» porque favorecen la reproducción o la supervivencia). Incluso puede que la herencia epigenética llegue a explicar por qué surgen nuevas especies con más frecuencia de lo que cabría esperar, teniendo en cuenta lo improbable que resultan las mutaciones genéticas ventajosas. Los cambios epigenéticos parecen producirse con una frecuencia mil veces mayor. El efecto más importante de las marcas epigenéticas, y quizá la razón misma de su existencia, podría ser el de aumentar tremendamente el número de variantes individuales en una población. Más tarde, la selección natural se encargaría de elegir los mejor adaptados de entre ellos para que proliferen y se perpetúen, junto con su genoma y epigenoma.

PARA SABER MÁS

Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. Michael K. Skinner, Mohan Manikkam y Carlos Guerrero Bosagna en *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 21, n.º 4, págs. 214-222, abril de 2010.
Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. Lucia Daxinger y Emma Whitelaw en *Nature Reviews Genetics*, vol. 13, n.º 3, págs. 153-162, marzo de 2012.
Genomic imprinting in mammals. Denise P. Barlow y Marisa S. Bartolomei en *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 6, n.º 2, art. a018382, febrero de 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

El genoma oculto. W. Wayt Gibbs en *IyC*, enero de 2004.
La impronta genética. R. L. Jirtle y J. R. Weidman en *MyC* n.º 26, 2007.
Interruptores ocultos en la mente. Eric J. Nestler en *IyC*, febrero de 2012.



EPIDEMIOLOGÍA

Una antigua plaga

La tuberculosis parece estar evolucionando en formas inesperadas que burlan a los seres humanos

Sally Lehrman

Hoy en día, la mayoría de las personas de las regiones más ricas del planeta consideran la tuberculosis, si es que piensan en ella, un espectro del pasado. A lo largo de la antigüedad, la tenaz infección bacteriana consumió los cuerpos de incontables millones de personas, ricas y pobres, llenando sus pulmones de un esputo sanguinolento. A medida que la enfermedad se extendió durante los siglos siguientes, continuó atacando a individuos de distinta situación económica y clase social, afectando tanto a famosos como a desconocidos. Entre sus víctimas mejor conocidas cabe mencionar al poeta Manuel Bandeira, los escritores Emily y Anne Brontë y el escultor Frédéric-Auguste Bartholdi, quien diseñó la Estatua de la Libertad. A principios del siglo xx, la humanidad había empezado a luchar con campañas de salud pública, la mejora de los niveles de vida y, finalmente, los antibióticos y una vacuna moderadamente eficaz. Sin embargo, aunque en 2011 la tuberculosis enfermó a casi nueve millones de personas y causó la muerte de 1,4 millones de ellas, sobre todo en las regiones más pobres del planeta, la tasa de mortalidad se ha reducido en más de un tercio desde 1990. Las cosas están mejorando, o eso parece.

DANIEL CHANG



Sally Lehrman es periodista especializada en medicina y política científica. Está escribiendo un libro sobre las diferencias de salud entre personas para Oxford University Press.

Las nuevas investigaciones genéticas sugieren que la bacteria responsable de la tuberculosis podría estar a punto de resurgir más fortalecida y mortífera que nunca, y no solo porque algunas cepas se han vuelto resistentes al tratamiento estándar con antibióticos. Un grupo pequeño pero cada vez más influyente de investigadores cree que el microorganismo, *Mycobacterium tuberculosis*, puede haber evolucionado de un modo inesperado y peligroso. Han descubierto que el patógeno se divide en siete familias de cepas genéticamente relacionadas. Una de ellas, al menos, posee una virulencia extraordinaria, es propensa a la resistencia a los fármacos y se propaga con facilidad en nuestro mundo cada vez más interconectado y poblado.

Al mismo tiempo, existe la inquietud de que las estrategias terapéuticas actuales y la única vacuna parcialmente eficaz tal vez estén ayudando a que la bacteria se vuelva más difícil de combatir. Los médicos sabían desde hace tiempo que el tratamiento incompleto puede dar lugar a cepas de tuberculosis resistentes a los antibióticos. Sin embargo, ahora se están dando cuenta de que incluso las intervenciones con éxito pueden acarrear problemas si estas eliminan con preferencia los grupos de microorganismos más leves y de crecimiento más lento. Este efecto divergente favorecería el avance de las familias bacterianas más agresivas y de crecimiento más rápido.

Y lo que es más, los esfuerzos para desarrollar nuevos tratamientos y pruebas diagnósticas pueden estar condenados al fracaso si las cepas a las que se dirigen no coinciden con las que se están extendiendo por todo el planeta. Si se cumplen estos temores, las tasas de tuberculosis podrían algún día empezar a aumentar de nuevo a escala mundial, y el mal podría volverse más difícil de tratar y propagarse más entre las poblaciones que hasta ahora se han visto poco afectadas.

Aun así, todavía hay lugar para la esperanza. Los estudios genéticos ayudan a comprender mejor la manera de luchar contra las cepas más preocupantes. «Tal vez el objetivo no sea erradicar la enfermedad», apunta Clifton E. Barry III, del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE.UU. Él y otros expertos proponen que, en lugar de intenar eliminar todas los bacterias causantes de la tuberculosis, quizá convenga favorecer las más leves y que tiendan a permanecer en un estado latente. Por supuesto, lograr este punto de equilibrio entraña una enorme dificultad.

UN BROTE MISTERIOSO

Los últimos hallazgos surgieron a raíz de las investigaciones sobre otro hecho que desconcertó a los expertos en salud pública. Los funcionarios de la ciudad de Nueva York se vieron sorprendidos por un brote agresivo de tuberculosis multirresistente que requirió cerca de una década y cientos de millones de dólares para dominarla. Se logró mediante el seguimiento riguroso de los pacientes con la enfermedad activa, a los que se hizo cumplir entre seis y nueve meses de tratamiento con varios antibióticos.

En aquel momento, los expertos habían llegado a confiar tanto en su capacidad para controlar la enfermedad que se habían cerrado la mayoría de los programas destinados a detectar los casos de tuberculosis y la financiación de la investigación se había reducido al mínimo. Los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. rebajaron su gasto en tuberculosis a unos míseros 300.000 dólares en 1985 y, según un investigador, los académicos que estudiaban la dolencia cabían apretujados en un monovolumen. En la ciudad de Nueva York, que durante más de un siglo había sido el escenario de las peores plagas y de los mayores avances en salud pública contra la tuberculosis, a finales de los ochenta solo seguían abiertas ocho clínicas de tratamiento.

En pocos años, la disminución constante de los casos se detuvo, y sin advertencia aparente, la tendencia se invirtió. Los medicamentos habituales ya no parecían frenar la infección, ni siquiera cuando un paciente diligente seguía al pie de la letra la ardua pauta.

Las alarmadas autoridades de salud pública consideraron todas las explicaciones posibles. Muchos de los nuevos enfermos eran inmigrantes recientes y pacientes de VIH, lo cual tenía sentido. Alrededor de un tercio de la población mundial alberga una infección latente de tuberculosis hasta que alguna circunstancia, como el estrés u otra enfermedad, reactiva los microorganismos. Ello provoca que las bacterias y la propia respuesta inmunitaria del afectado ataquen al tejido pulmonar, lo cual favorece el contagio. Los inmigrantes llegaban desde el sur y el este de Asia y de México, donde las tasas de tuberculosis eran entre 10 y 30 veces superiores a las de EE.UU. La elevada incidencia entre los pacientes con VIH a mediados de los ochenta también parecía lógica, ya que su sistema inmunitario alterado habría permitido la activación de una infección latente.

Sin embargo, tales explicaciones no se ajustaban a los hechos. En esta ocasión, la tuberculosis se propagaba a través de las poblaciones vulnerables de Nueva York de una forma más rápida de lo que nadie hubiese visto y los afectados fallecían a un ritmo mucho más alto de lo normal. Algo más debía de estar impulsando el resurgimiento de la tuberculosis, que pronto también empezó a cobrarse vidas en Florida, Hawái, Texas y California.

NUEVA REVELACIÓN

La respuesta, al menos en parte, se halló en un grupo de bacterias, no identificadas con anterioridad, que se propagaban con mayor facilidad y eran más letales que el microorganismo clásico. Este tiende a proliferar lentamente y entra en una larga fase de reposo después de la infección inicial, incluso en los casos no tratados. El cuerpo humano, cuando desata la respuesta inmunitaria, aísla la bacteria en una cavidad y ambos comienzan una tregua que puede durar décadas.

El conjunto recién identificado de microorganismos se denomina grupo de Beijing (porque la mayor concentración de

EN SÍNTESIS

Más de un millón de hombres, mujeres y niños de todo el mundo mueren cada año de tuberculosis, y un tercio de la población alberga una infección latente.

Un número creciente de estudios sugiere que el microorganismo de la tuberculosis estaría evolucionando y convirtiéndose en otro mucho más mortal, que se propaga con mayor rapidez y tiende a volverse resistente al tratamiento con antibióticos.

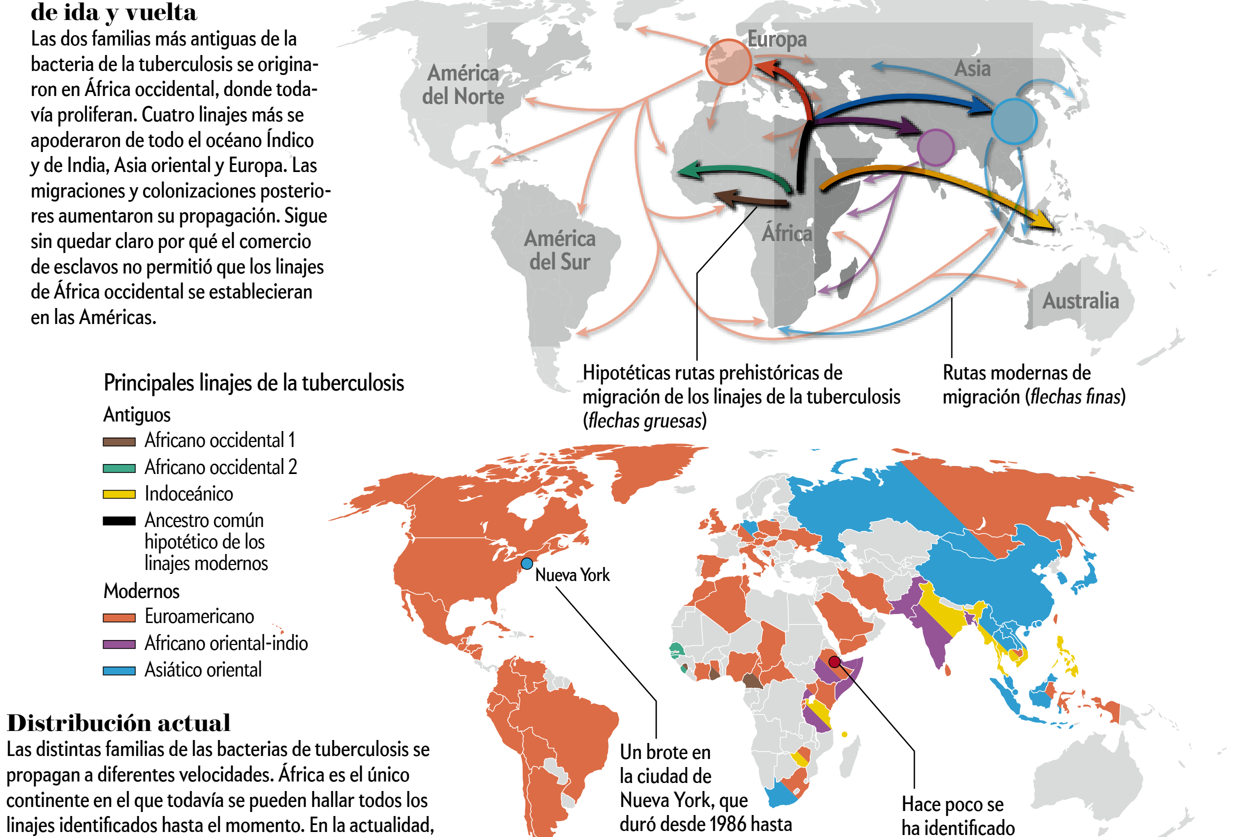
Los diseñadores de los nuevos tratamientos deben tener en cuenta estos hallazgos si no quieren empeorar las cosas. Modificar el entorno del huésped con una mejora de las viviendas también podría ser clave.

Así conquistó el mundo la tuberculosis

Durante mucho tiempo se ha supuesto que la tuberculosis surgió hace unos 10.000 años, cuando los humanos empezaron a domesticar al ganado. Sin embargo, los análisis genéticos recientes indican que la bacteria de la tuberculosis puede tener su origen antes de la primera gran migración humana, hace entre 60.000 y 70.000 años. A medida que las personas infectadas se dispersaron por todo el mundo, el patógeno acabó evolucionando para dar lugar al menos a siete familias o linajes.

África, camino de ida y vuelta

Las dos familias más antiguas de la bacteria de la tuberculosis se originaron en África occidental, donde todavía proliferan. Cuatro linajes más se apoderaron de todo el océano Índico y de India, Asia oriental y Europa. Las migraciones y colonizaciones posteriores aumentaron su propagación. Sigue sin quedar claro por qué el comercio de esclavos no permitió que los linajes de África occidental se establecieran en las Américas.



Distribución actual

Las distintas familias de las bacterias de tuberculosis se propagan a diferentes velocidades. África es el único continente en el que todavía se pueden hallar todos los linajes identificados hasta el momento. En la actualidad, un miembro particularmente peligroso de la familia asiática oriental, conocida como grupo de Beijing, está amenazando al mundo.

FUENTE: «HIGH FUNCTIONAL DIVERSITY IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* DRIVEN BY GENETIC DRIFT AND HUMAN DEMOGRAPHY», POR RUTH HERSHBERG ET AL., EN *PLOS BIOLOGY*, VOL. 6, N.º 12; 16 DE DICIEMBRE DE 2008 (*arriba*); «VARIABLE HOST-PATHOGEN COMPATIBILITY IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*», POR SEBASTIEN GAGNEUX ET AL., EN *PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES USA*, VOL. 103, N.º 8; 21 DE FEBRERO DE 2006 (*abajo*); *XNR PRODUCTIONS* (*mapas*)

casos se detectó más tarde en la capital china). Con el tiempo se averiguó que se trataba de un subconjunto de una de las seis grandes familias de la tuberculosis. En los últimos seis meses se ha informado de una séptima familia, identificada hasta ahora solo en el Cuerno de África. Hasta principios de los noventa, nadie se había dado cuenta de que *M. tuberculosis* constaba de varias familias.

Los primeros indicios de que las cepas de tuberculosis están formadas por distintos grupos se descubrieron en 1991 en San Francisco, durante un brote en un centro de acogida para personas con VIH. Por entonces, Peter Small, hoy administrador de programas en la Fundación Bill y Melinda Gates, era residente del Hospital General de San Francisco, donde trabajaba con Philip Hopewell, experto en tuberculosis. Small acababa de averiguar cómo seguir la propagación de las distintas cepas a partir de ciertos rasgos de su ADN, una potente estrategia de la biología molecular que se estaba desarrollando por entonces. Mientras los funcionarios de salud pública emprendían la larga tarea de comunicarse con todos los que habían estado en contacto con una persona infectada, a Small se le encargó identificar y localizar los microorganismos de la tuberculosis en cuestión.

Los resultados fueron aterradores: de las 14 personas del centro que habían caído enfermas durante cuatro meses, 11 presentaban la misma cepa de la tuberculosis. Small la identificó por su huella genética singular, un patrón de código de letras que solo se halla en esa cepa. Que aquellas 11 personas albergaran la misma cepa significaba que su enfermedad se debía a un contagio reciente y no a una reactivación de una infección latente. Además, la progresión desde la infección inicial hasta la enfermedad en toda regla y la transmisión a otra persona sucedieron a la velocidad del rayo.

«Fue una gran llamada de atención», dice Small. Se había esperado hallar la enfermedad reactivada en personas inmunodeprimidas, no nuevas infecciones. Y sorprendió la rapidez con la que la bacteria se transmitía de una persona a otra y la celeridad con la que avanzaba la enfermedad. El VIH y la tuberculosis parecían estar actuando de forma sinérgica en su ataque al sistema inmunitario. Un microorganismo que saliera

antes de su latencia y fuese más infeccioso resultaría especialmente difícil de detener y mantener bajo control.

Cuando el equipo amplió su estudio para incluir a los inmigrantes, hallaron exactamente la tendencia que esperaban, lo que no proporcionó ningún consuelo. Esta vez las pruebas genéticas revelaron que la enfermedad había surgido, tal y como se había previsto, como consecuencia de infecciones latentes que se habían reactivado.

No obstante, no todas las cepas identificadas se transmitían a la misma velocidad, lo que resultaba extraño, porque en ese momento se pensaba que todas ellas se comportaban más o menos igual. Small y sus colaboradores detectaron por toda la ciudad la huella de tuberculosis de un paciente, mientras que la de otro muy similar no aparecería en ninguna otra persona. «No podíamos evitar pensar que quizá se trataba de bacterias diferentes, lo que representaba una idea revolucionaria en ese momento», apunta Small.

Sus resultados tuvieron implicaciones importantes para la salud pública: los médicos necesitaron intensificar sus esfuerzos para reducir el contagio y garantizar que los pacientes finalizasen el tratamiento. También hicieron reconsiderar a los investigadores su concepción del microorganismo en sí. Entre otras cuestiones, se replantearon cuándo podría haber afectado por primera vez la tuberculosis a los humanos. Si todas las cepas perteneciesen a una gran familia que provocase la enfermedad de la misma forma (como se había supuesto durante tiempo), cabría pensar que *M. tuberculosis* se originó hace relativamente poco tiempo, tal vez unos 10.000 años. Pero si hubiesen aparecido distintas familias que se estuviesen propagando a diferentes velocidades, entonces la bacteria quizás existiera desde hace mucho más tiempo de lo que nadie sospechara, el suficiente para diversificarse. De hecho, en 2005, los investigadores del Instituto Pasteur de París llevaron a cabo un análisis genético que sugirió que *M. tuberculosis* podría haber evolucionado a partir de una especie antecesora hace ya tres millones de años.

En el complejo diálogo entre el organismo de la tuberculosis y el cuerpo humano, algunas cepas destacan por la inhibición del sistema inmunitario, mientras que otras lo potencian

PRUEBA ALARMANTE

La zona de la bahía de San Francisco resultó ser un lugar ideal para poner a prueba la hipótesis de que *M. tuberculosis* se podía dividir en distintas familias de microorganismos asociadas a regiones geográficas específicas. Con inmigrantes procedentes de África, América Latina, Europa del este y varias regiones de Asia, esta zona es, en muchos aspectos, un microcosmos del mundo. En los primeros años del presente milenio, un grupo de investigadores empezaron a examinar muestras de varios pacientes y a comparar los marcadores moleculares de sus genomas bacterianos.

A partir de 875 cepas obtenidas de personas de 80 países entre 1991 y 2001, identificaron fragmentos de ADN presentes en algunas cepas pero no en otras. Partiendo de estas diferencias, clasificaron las cepas en seis familias principales que, al parecer, se habían originado en distintas regiones del planeta y seguían infectando a personas que habían vivido recientemente en esos lugares. Había tres familias antiguas; dos de ellas se hallaban solo en África occidental y otra había surgido en África y migrado luego con los humanos a lo largo del océano Índico, hace más de 60.000 años. Tres linajes más modernos se habían formado, respectivamente, en Europa occidental (que a finales del siglo XIX se propagó a América), el norte de India y Asia oriental (el grupo de Beijing resultó ser un miembro destacado de esta familia). África era la única ubicación que parecía albergar los seis linajes, aunque la familia euroamericana estaba muy extendida y las cepas de Beijing iban ganando terreno en todo el mundo.

Sebastian Gagneux, por entonces en el Instituto de Biología de Sistemas de Seatle, en colaboración con el genetista de poblaciones Marcus Feldman y otros investigadores de la Universidad Stanford, trazó la historia de la vida del ancestro de cada linaje. Mediante la comparación de las secuencias de ADN de 89 genes (la mayoría de ellos esenciales para la supervivencia de la bacteria), estimaron las edades y los movimientos geográficos de los diferentes linajes. Estos genes, denominados genes constitutivos, están sujetos a una tremenda presión evolutiva para permanecer sin cambios, debido a que estos tienden a dañar al microorganismo, en vez de ayudarlo. Así que, cuanto más coincidieran las cepas, más estrechamente emparentados estarían, y los grupos genéticamente más diversos pertenecerían a las familias más antiguas.

Los investigadores postularon que los linajes más remotos de tuberculosis de África habrían echado raíces en los pequeños y dispersos grupos de cazadores-recolectores. En ese momento, las oportunidades limitadas para su transmisión habrían dado lugar a la latencia característica de la tuberculosis. De este modo, podría infectar a un niño, esperar una generación y reactivarse a tiempo para infectar a los nuevos miembros de la familia. El grupo propuso que, a medida que los antiguos humanos empezaron a migrar por la Tierra, el microorganismo los acompañó, y el linaje indoceánico se desarrolló aprovechándose de una población en aumento. Las migraciones posteriores y las expansiones de la población abonaron el terreno para que surgiesen otros linajes modernos y se adaptasen a sus huéspedes. A medida que los humanos viajaban, comerciaban, se hacinaban en ciudades, iban a la guerra y morían, la bacteria los acompañaba en el viaje y causaba enfermedad con una frecuencia y gravedad cada vez mayores.

La agrupación genética de los linajes aportó la prueba de que la micobacteria había evolucionado junto con sus huéspedes. Gagneux propuso una hipótesis de salida y vuelta a África. Sugirió que los linajes modernos habrían surgido junto con las primeras rutas migratorias de los humanos fuera de África, y a continuación, de forma más reciente, habrían regresado al continente y salido de nuevo. De este modo, la familia euroamericana de las cepas siguió la colonización hacia África, Asia y el Medio Oriente. En los siglos XVII y XVIII, el linaje de Asia oriental se trasladó a Sudáfrica a través de los esclavos del sudeste asiático, y más tarde se produjo una nueva oleada a través de los buscadores de oro chinos.

La diversificación de las familias bacterianas y su diseminación por todo el planeta apuntaba a una compleja coevolución entre huésped y patógeno que probablemente sigue en curso. Cuando la población vivía hacinada, las cepas más agresivas y con los períodos de latencia más cortos se propagaban con rapidez. En cambio, los linajes más antiguos, los de África oc-

cidental y los indoceánicos, que tendían a desarrollarse en las zonas menos pobladas, causaban una enfermedad de progresión más lenta. «Si los huéspedes escasean, no vale la pena ser muy virulento, porque si uno los mata a todos, desaparece con ellos», apunta Gagneux, quien ahora dirige las investigaciones sobre la tuberculosis en el Instituto Suizo de Salud Pública y Tropical de Basilea. Un estudio de dos años en Gambia parece apoyar esta idea: en los pacientes expuestos a las cepas modernas, la enfermedad se volvía activa con una probabilidad tres veces mayor. De hecho, las cepas más agresivas han empezado a adelantar al par de linajes más antiguo, incluso en África.

¿Y AHORA QUÉ?

Todos los datos generados desde los años noventa han señalado el grupo de cepas de Beijing como especialmente preocupante. Parece propagarse más deprisa y causar una enfermedad más grave, e incluso podría ser muy propensa a desarrollar resistencia a los antibióticos. En 1998, se determinó que las cepas agresivas responsables del brote de Nueva York en los años ochenta y noventa figuraban también en este grupo.

Otro factor importante que impulsa los continuos estragos de la tuberculosis en todo el mundo son las condiciones ambientales en las que viven las personas. Small se trasladó a India en 2011, donde todavía reside, para conocer la realidad de la vida en una de las peores zonas de propagación de la enfermedad. El patógeno no se transmite en el vacío, indica. Las personas infectadas también podrían estar desnutridas o ser alcohólicas, o podrían no tomar el medicamento. No solo el sida, sino también la diabetes, parecen interaccionar de forma sinérgica con el microorganismo para minar la respuesta inmunitaria, de modo que se facilita su transmisión y activación. Las condiciones sociales, tales como el hacinamiento, la mala calidad del aire, el hambre y el estigma tienden a empeorar las cosas.

Cabe destacar la interacción de las bacterias y los entornos humanos, comenta Small. Se sospecha que algunas cepas tienden a provocar una respuesta inmunitaria vigorosa, lo que lleva al rápido desarrollo de cavidades en el pulmón y favorece el paso de la latencia a la enfermedad. Otras cepas tienden a deprimir el sistema inmunitario y se alojan en diferentes órganos. En el complejo diálogo entre el huésped y el patógeno, apunta Small, «algunas de estas cepas ajustan a la baja el sistema inmunitario, mientras que otras lo hacen al alza».

En una exploración minuciosa de las moléculas genéticas en diversas cepas, Small y Gagneux descubrieron que el microorganismo no seguía la vía evolutiva de la mayoría de los patógenos humanos. En lugar de cambiar a lo largo del tiempo, el ADN que da lugar a las proteínas externas del microorganismo (la parte que el sistema inmunitario del cuerpo reconoce y ataca) permaneció inalterado. Normalmente, las bacterias que causan enfermedades se ven obligadas a modificar sus cubiertas proteicas; si no, corren el riesgo de ser eliminadas de la población humana en pocas generaciones. Este extraño hallazgo tiene graves consecuencias para algunas de las nuevas vacunas que se están desarrollando contra el mal. Las vacunas, por definición, están diseñadas para aumentar la respuesta inmunitaria del cuerpo y así, sofocar una infección. Sin embargo, en la tuberculosis esta intensificación podría mejorar la transmisión contra toda lógica. Una familia de bacterias que haya evolucionado para impulsar la respuesta inmunitaria podría verse ayudada, y no perjudicada, por una vacuna que ha activado todavía más el sistema inmunitario.

En realidad, una vez dentro del cuerpo, el microorganismo de la tuberculosis no provoca mucho daño. Son los propios intentos del cuerpo de librarse de la infección lo que más perjudica. De este modo, los leucocitos del sistema inmunitario crean las cavidades en los pulmones, donde el patógeno se amuralla. «Por lo tanto, aumentar la respuesta inmunitaria podría beneficiar al microorganismo, no al huésped», comenta. «Se trata solo de una teoría, puesto que una respuesta fuerte también podría evitar que el microorganismo se asentara. Pero de ser cierta, tendría importantes implicaciones.»

El biólogo evolutivo Paul W. Ewald, de la Universidad de Louisville, respalda las preocupaciones de Small. La vacuna que se utiliza hoy en día, que protege principalmente a los niños en zonas con riesgo de sufrir complicaciones graves, como la meningitis tuberculosa, existe desde hace unos 90 años y se ha administrado a casi mil millones de personas. Ewald sugiere que la inoculación, basada en una cepa debilitada de una bacteria estrechamente emparentada que ataca al ganado vacuno, puede haber alentado de forma involuntaria a las cepas más potentes de *M. tuberculosis*.

Esa interacción permite suponer que si se aprediera a dirigir la evolución del microorganismo con las medidas habituales de salud pública y tratamientos refinados se lograría derrotarlo. Unas construcciones renovadas que disminuyan el hacinamiento de las personas y mejoren la ventilación del aire podrían favorecer las cepas menos potentes. Pero mejorar las condiciones de vida para los mil millones de habitantes de los barrios marginales del mundo resulta mucho más difícil que repartir comprimidos. Por su parte, Gagneux también hace hincapié en la necesidad de reunir a inmunólogos, ecólogos, biólogos evolutivos, genetistas de poblaciones y científicos sociales para hacer frente a todos los aspectos de la capacidad de la tuberculosis para transmitirse, causar la enfermedad y adaptarse a los diferentes ambientes. Tales alianzas interdisciplinarias a menudo suenan mejor sobre el papel de lo que funcionan en la práctica, admite: «pero, en última instancia, creo que es lo que necesitamos».

Gagneux desearía que se investigaran y desarrollaran nuevas herramientas de diagnóstico, tratamientos y vacunas, con el fin de que se ensayaran contra diversas cepas de diferentes partes del mundo. Hasta el momento, la mayoría se han probado solo con cepas que se cultivaron por primera vez en laboratorios hace más de 60 años y puede que ya no sean relevantes. Debido a que, de forma natural, algunos linajes son potencialmente resistentes a los nuevos fármacos o tienden pasarse por alto en las pruebas diagnósticas, ignorar el árbol genealógico de la tuberculosis podría convertirse en una sentencia de muerte para millones de personas más en todo el mundo.

PARA SABER MÁS

Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: A systematic review. Judith R. Glynn et al. en *Emerging Infectious Diseases*, vol. 8, n.º 8, págs. 843-849, agosto de 2002. **wwwnc.cdc.gov/eid/article/8/8/02-0002_article.htm**

Host-pathogen coevolution in human tuberculosis. Sebastien Gagneux en *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 367, n.º 1590, págs. 850-859, 19 de marzo de 2012. **http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/367/1590/850.long**

EN NUESTRO ARCHIVO

Tuberculosis. Enfermedad reemergente. Manuel Casal Román en *IyC*, octubre de 1998.

Nuevas vacunas contra la tuberculosis. J. González-Asensio, N. Aguiló y C. Martín en *IyC*, octubre de 2014.

MEDICINA

Nuevas vacunas contra la tuberculosis

Ante el resurgimiento e imparable avance de la enfermedad, la comunidad científica está realizando un enorme esfuerzo para obtener nuevas vacunas que eviten su propagación

Jesús Gonzalo Asensio, Nacho Aguiló y Carlos Martín Montañés

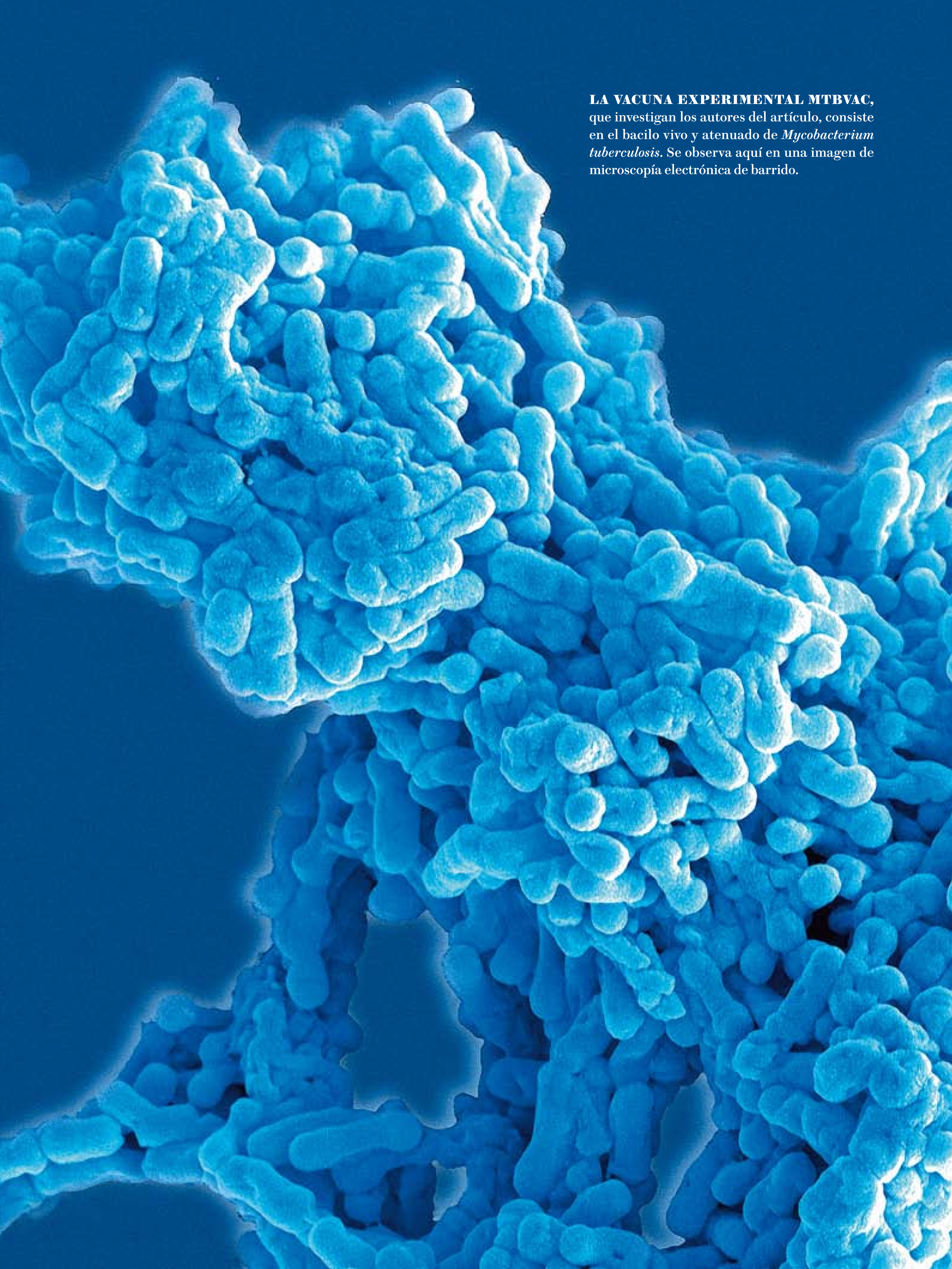
CORTESÍA DE ISABEL OTAL, UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

EN SÍNTESIS

La tuberculosis, causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, es una de las enfermedades infecciosas que mayor mortalidad causa en el mundo.

La vacuna actual, el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), derivado de la bacteria que provoca la tuberculosis en las vacas, es eficaz contra las formas graves de la enfermedad en niños. Sin embargo, su efecto disminuye a largo plazo y no previene la tuberculosis pulmonar, la responsable de la propagación del patógeno entre los humanos.

Hoy en día los esfuerzos se centran en reemplazar la actual vacuna BCG mediante dos estrategias: reforzar la protección de BCG o diseñar nuevas vacunas vivas que eviten la tuberculosis pulmonar.



LA VACUNA EXPERIMENTAL MTBVAC, que investigan los autores del artículo, consiste en el bacilo vivo y atenuado de *Mycobacterium tuberculosis*. Se observa aquí en una imagen de microscopía electrónica de barrido.

Jesús Gonzalo Asensio es profesor de microbiología en la Universidad de Zaragoza y miembro del Grupo de investigación en tuberculosis (GIT) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Estudia las bases moleculares de nuevas vacunas experimentales contra la tuberculosis.

Nacho Aguiló es miembro del GIT y del Grupo de genética de micobacterias (GGM) del CIBERES. Investiga las bases inmunológicas y los mecanismos de protección de la vacuna experimental MTBVAC.

Carlos Martín Montañés es catedrático de microbiología en el Hospital Universitario Migurel Servet, de la Universidad de Zaragoza, y, desde 1992, director del GGM del CIBERES en dicho hospital. Además, es miembro del comité de dirección de la Iniciativa Europea para la Vacuna contra la Tuberculosis.

HABITUALMENTE, ASOCIAMOS EL TÉRMINO microbio con enfermedad. Pero, en realidad, esta solo la provocan un reducido número de microorganismos, los cuales se han especializado en escapar del ataque de nuestro sistema inmunitario y proliferar más allá de las barreras fisiológicas que evitan su acceso (epidermis, secreciones del tracto respiratorio o mucosas intestinal y gástrica). La falta de higiene, que favorece el desarrollo y transmisión de los microbios, así como la pobreza y la desnutrición, que llevan a un debilitamiento del sistema inmunitario, son factores que promueven la aparición de enfermedades infecciosas. Por esta razón, a pesar del espectacular descenso de la mortalidad por este tipo de dolencias en los países desarrollados, la situación en los países en desarrollo no se ve con tanto optimismo.

En la actualidad, las enfermedades infecciosas que provocan un mayor número de muertes en el mundo son la tuberculosis, el sida y la malaria, las tres asociadas a la pobreza. En 2011, la tuberculosis afectó a más de 9 millones de personas nuevas y causó unas 1,5 millones de muertes. Estas cifras despiertan aún mayor preocupación si tenemos en cuenta que la cuarta parte de esos fallecimientos correspondieron a pacientes de sida o de tuberculosis resistente a todos los antibióticos conocidos.

La vacuna actual de la tuberculosis, que se aplica principalmente a los recién nacidos de países endémicos y a personas adultas con ciertas patologías o riesgo de contraer la infección, ha evitado formas graves de la enfermedad y fallecimientos en numerosas ocasiones. Sin embargo, ha demostrado una eficacia variable y, además, se ha comprobado que no ejerce un efecto duradero en la edad adulta.

Ante tal perspectiva, se hace más necesario que nunca encontrar una nueva vacuna contra las formas de la enfermedad que afectan al aparato respiratorio, las cuales son responsables de la imparable propagación de la tuberculosis. En la actualidad existe un fuerte impulso científico para obtener una vacuna preventiva que proporcione una inmunidad superior a la ya existente y cuyos efectos permanezcan a largo plazo. Las que se hallan en desarrollo contemplan varias estrategias, como las vacunas de subunidades, a base de fragmentos antigénicos del patógeno, y las vacunas vivas, creadas a partir de bacterias atenuadas. Algunas de ellas están dando resultados esperanzadores.

EL ENEMIGO

La tuberculosis está causada por una bacteria con propiedades únicas, *Mycobacterium tuberculosis*, descubierta bajo el microscopio por Robert Koch en 1882. El pionero microbiólogo confirmó además que la transmisión del patógeno se producía por vía aérea, una forma muy eficaz de contagio: se estima que un enfermo puede infectar a otras quince personas a lo largo de su vida.

Cuando las bacterias inhaladas llegan a los alvéolos pulmonares, tienen la posibilidad de infectar distintas células humanas. *M. tuberculosis* elige un tipo concreto: los macrófagos. Estas son un pilar importante de nuestro sistema inmunitario, ya que se encargan de atrapar, digerir y eliminar microorganismos, así como de alertar a otras células inmunitarias de la presencia de

moléculas extrañas (antígenos) pertenecientes al microorganismo invasor. De esta forma, todo el sistema inmunitario lucha de forma coordinada para controlar la infección.

¿Por qué entonces no es capaz de terminar con *M. tuberculosis* como hace con la mayoría de los microorganismos? Dentro de los macrófagos, este patógeno permanece encerrado en una vesícula denominada fagosoma. Para la mayoría de los patógenos, el medio interno del fagosoma resulta altamente tóxico, ya que presenta un *p*H ácido, compuestos oxidantes y moléculas antimicrobianas. Pero *M. tuberculosis* utiliza mecanismos refinados para resistir los ataques del fagosoma y sobrevivir en el interior de los macrófagos.

Comienza entonces una batalla entre el sistema inmunitario de la persona infectada y *M. tuberculosis*. La lucha puede prolongarse durante toda la vida del enfermo si las defensas funcionan con normalidad. Este estado de infección sin síntomas se conoce como tuberculosis latente y no es contagioso. Se estima que la tercera parte de la población (dos mil millones de personas) está infectada con *M. tuberculosis*. Mediante esta estrategia, la bacteria no busca matar a su hospedador, sino permanecer largo tiempo en su interior y garantizarse un nicho duradero.

Sin embargo, si este balance entre patógeno y hospedador se desequilibra por una bajada de las defensas, se produce una reactivación de la enfermedad. Esta afecta a entre un 5 y un 10 por ciento de los individuos infectados. Si estos no son tratados con antibióticos, fallecen en el 50 por ciento de los casos. Entre las múltiples causas que dan lugar a la reactivación de la tuberculosis hay factores genéticos, pero también existen factores ambientales que hacen disminuir las defensas del individuo, como la desnutrición, los fármacos inmunodepresores o ciertas enfermedades como el sida. En estos pacientes, la bacteria se multiplica dentro de los macrófagos y escapa del control inmunitario. Como consecuencia, se propaga por el pulmón, y también por otros órganos y tejidos (hígado, bazo, riñones, nódulos linfáticos y meninges, entre otros) y aparecen los síntomas de la tuberculosis, según el órgano o tejido afectado.

La diseminación de *M. tuberculosis* por el pulmón ocasiona una patología respiratoria que provoca tos en el enfermo, siendo esta la vía de contagio de la tuberculosis. De ahí que el descubrimiento de una vacuna eficaz contra la tuberculosis pulmonar podría lograr la erradicación de la enfermedad.

RESURGIR DE LAS CENIZAS

El hallazgo de Koch fue el detonante de una explosión de conocimientos que contribuirían al control de la tuberculosis. En 1921, la llegada de la vacuna del bacilo de Calmette y Guérin (BCG) consiguió prevenir la enfermedad en las personas más sensibles a esta: los niños. Por otro lado, la estreptomicina, descubierta en 1943 por el laboratorio de Selman Waksman, supuso el primer antibiótico eficaz contra el mal. A ella se le sumaron pronto la isoniazida, la rifampicina, la pirazinamida y el etambutol, un arsenal terapéutico que, aunque escaso, consigue curar la tuberculosis.

Vacuna, campañas de prevención, antibióticos, mejora de la calidad de vida... Ante esta perspectiva, la tuberculosis parecía condenada a desaparecer, el número de casos descendía notablemente y los enfermos se recuperaban. Esta mecha de optimismo se apagó en los años noventa del siglo xx, cuando el número de afectados volvió a aumentar de forma alarmante; tanto que en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la tuberculosis como una emergencia sanitaria global.

¿Por qué hemos fracasado en la lucha contra el enemigo? Dos causas fundamentales explican el resurgir de la enfermedad. La primera es la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los años ochenta, un patógeno que ataca al sistema inmunitario e impide que funcione el tan necesario control de la tuberculosis latente. Así pues, *M. tuberculosis* ha encontrado en el VIH un aliado letal y los enfermos de sida se convierten en víctimas perfectas.

La segunda causa corresponde a la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. Aunque se trata de un fenómeno habitual en todas las bacterias, resulta especialmente preocupante en el caso de *M. tuberculosis* porque solo puede combatirse con un reducido número de antibióticos. El mal seguimiento del tratamiento está considerado el principal factor que favorece la aparición de resistencias. Desde los años sesenta, en que se inició la administración de fármacos antituberculosos, se han identificado cepas resistentes a todos ellos [*véase* «Una antigua plaga», por Sally Lehrman, *en este mismo número*].

Aunque en la actualidad se encuentran en desarrollo clínico nuevos antibióticos, las futuras estrategias terapéuticas deberán hacer frente tanto a la tuberculosis latente como a la rápida evolución de brotes resistentes. Por otro lado, el desarrollo de vacunas más eficaces que la actual resultará fundamental en la prevención del mal.

LA VACUNA ACTUAL

La vacuna BCG fue creada entre 1908 y 1921 en el Instituto Pasteur por el médico Albert Calmette y el veterinario Camille Guérin. Para desarrollarla, los investigadores se basaron en los principios para la atenuación de microorganismos establecidos por Louis Pasteur. Según estos, el cultivo continuado de un patógeno en el laboratorio reduce su capacidad patogénica.

A principios del siglo xx, existía una alta mortalidad infantil por tuberculosis. Los niños la adquirían al consumir leche de vacas infectadas con *Mycobacterium bovis*, el bacilo causante de la tuberculosis en estos animales. De este modo, Calmette y Guérin utilizaron la bacteria *M. bovis* para atenuarla en un proceso que duró 13 años, tiempo en el que se subcultivó más de 200 veces. Tras ese período, se comprobó que la bacteria modificada no enfermaba a varias especies de animales de laboratorio. Las investigaciones actuales sobre la BCG nos han permitido averiguar que la atenuación se debe a la pérdida irreversible de varias regiones del genoma de *M. bovis*. Estas comprenden más de 100 genes (el 2,5 por ciento del genoma), entre los que se halla un importante componente de la virulencia de las micobacterias, la proteína ESAT-6.

Si bien carece de numerosos genes correspondientes a proteínas con capacidad de alertar al sistema inmunitario, BCG es una bacteria viva que aún retiene una buena cantidad de antígenos. Muchos de ellos son comunes a *M. tuberculosis*, por lo que pueden desencadenar una respuesta inmunitaria que permite prevenir la tuberculosis en las personas. El primer ensayo clínico llevado a cabo por Calmette y Guérin con 50.000 niños entre 1921 y 1926 demostró la gran eficacia de BCG, al reducir la mortalidad infantil del 25 al 1,8 por ciento. Hoy BCG es la única vacuna en uso contra la tuberculosis. Su empleo es recomendado por la OMS en países con una alta incidencia de la enfermedad y, hasta el momento, representa la vacuna más utilizada en el mundo y en toda la historia contra una enfermedad infecciosa; es también una de las más seguras.

Administrada tras el nacimiento, posee una gran eficacia en prevenir la tuberculosis infantil y las formas más graves de la

enfermedad. Pero su principal limitación es que confiere una protección muy variable frente a la tuberculosis respiratoria en adultos (la forma de la enfermedad que resulta contagiosa). Se ha verificado que puede lograr la protección en el 70 por ciento de los individuos, según ciertos estudios realizados en Inglaterra, o bien carecer de efecto, según otros llevados a cabo en India, como describe Paul Fine, de la facultad de medicina de Londres, en sus trabajos de metanálisis.

A ese hecho debemos añadir que, durante la vacunación masiva con BCG practicada a mediados del siglo xx, distintos laboratorios de todo el mundo siguieron cultivando el bacilo en condiciones similares a las que causaron su atenuación original. Ello provocó la aparición de diversas variantes de la vacuna que ofrecen una protección menor. En palabras de Ian Orme, experto en tuberculosis de la Universidad de Colorado, «el talón de Aquiles de BCG es la incapacidad de estimular el sistema inmunitario a largo plazo», lo que explicaría la gran eficacia de la vacuna en los niños y su progresiva incompetencia a medida que crecemos. Por este motivo, resulta crucial desarrollar nuevas preparaciones que, a diferencia de BCG, puedan estimular el sistema inmunitario de forma indefinida.

APLICACIÓN DE TÉCNICAS MODERNAS

En los años sesenta se desarrollaron la ingeniería genética y la biología molecular, con el empleo de distintas bacterias y virus como modelo de estudio. Pero las técnicas moleculares aplicadas a *M. tuberculosis* comenzaron con más de veinte años de retraso con respecto a su empleo en otros microorganismos. Las razones de esta demora fueron diversas. La bacteria resulta difícil de manipular y los ensayos deben realizarse en laboratorios de alta seguridad biológica, por tratarse de un patógeno que se transmite por vía aérea. Por otra parte, presenta un crecimiento muy lento. Mientras que los experimentos con otras bacterias duran algunos días, con la de la tuberculosis se prolongan meses y años. A todo ello hay que sumar el optimismo que predominaba en los años setenta, al creerse que era posible erradicar la enfermedad, por lo que se consideró innecesario estudiar y conocer en profundidad el patógeno responsable.

La investigación del bacilo de la tuberculosis fue emprendida a finales de los años ochenta por dos grupos pioneros, uno de Estados Unidos y otro de Europa. El primero estaba liderado por William R. Jacobs, del Instituto Albert Einstein de Nueva York; el segundo, por Brigitte Gicquel, del Instituto Pasteur de París. Desde entonces, y gracias al uso de las técnicas moleculares desarrolladas en estos laboratorios para el estudio de *M. tuberculosis*, el conocimiento generado por decenas de equipos, entre ellos el nuestro, ha sido enorme.

En 1997, tras más de diez años de construcción de las herramientas genéticas, se logró eliminar la actividad de un gen del bacilo de la tuberculosis. En 1998, el grupo liderado por Stewart T. Cole, por entonces en el Instituto Pasteur de París y hoy en la Escuela Politécnica Federal de Lausana, publicó la secuencia completa de su genoma, lo que permitió conocer los genes que producen antígenos del bacilo o los responsables de su virulencia.

El importante esfuerzo invertido en capital humano y recursos económicos ha hecho posible que hoy dispongamos de estrategias para manipular el patógeno y desarrollar vacunas novedosas. Los avances logrados en vacunología e inmunología, así como los nuevos conocimientos genéticos sobre las micobacterias, hacen que la comunidad científica internacional afronte con optimismo la lucha contra la tuberculosis.

HALLAR UNA NUEVA VACUNA

El desarrollo de vacunas contra la tuberculosis constituye una tarea tremendamente costosa y compleja que es abordada de una manera multidisciplinar por investigadores de diferentes países. La mayoría de los proyectos están subvencionados con fondos públicos.

Tras la conferencia celebrada en Madrid en marzo de 1995, titulada «Definición de una estrategia coordinada para desarrollar una nueva vacuna contra la tuberculosis», organizada por la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, se puso en marcha un esfuerzo conjunto de la Unión Europea y los Estados Unidos a través de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de ese país.

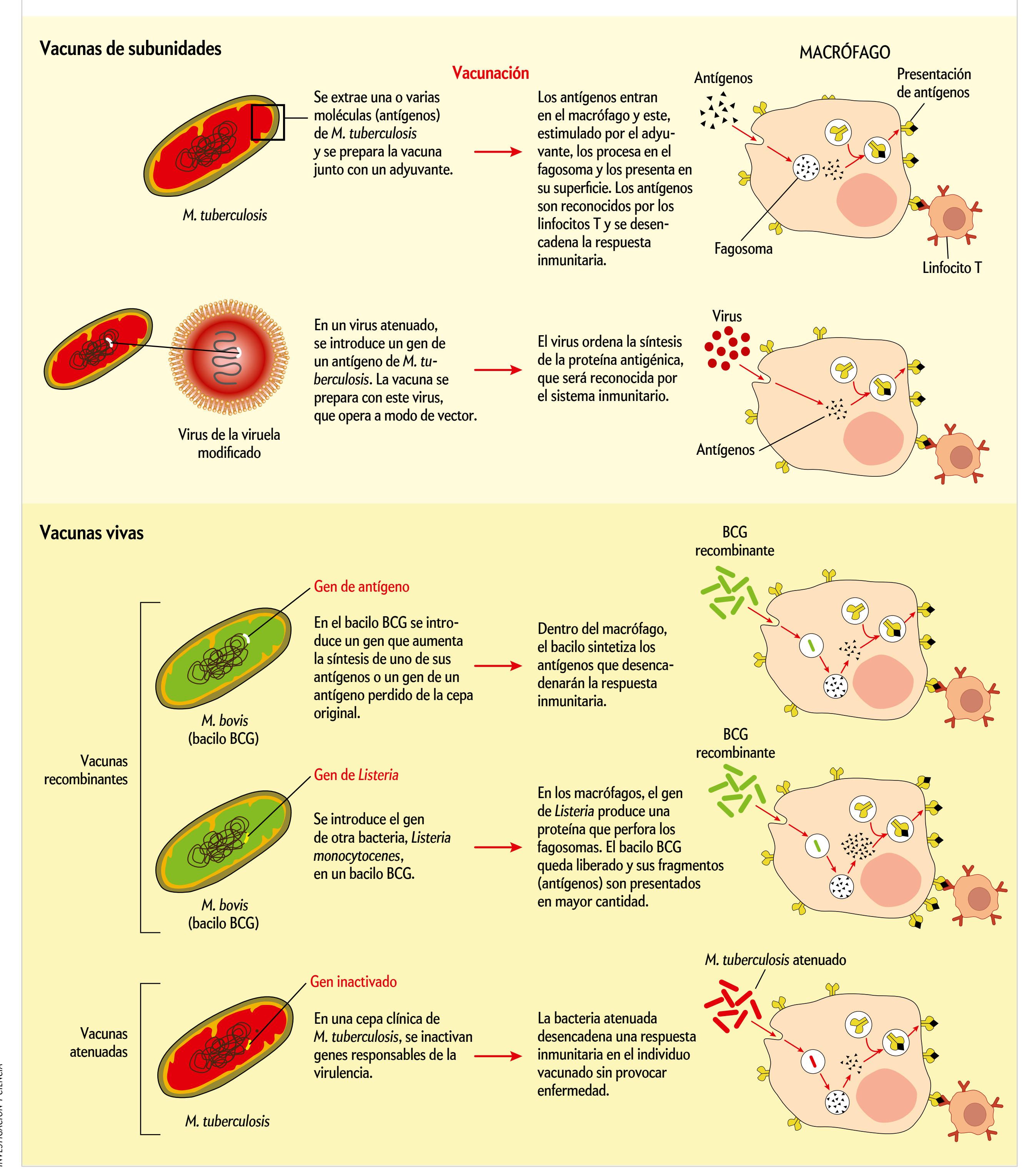
En la actualidad, dos organizaciones se encargan de acelerar la aplicación en humanos de las nuevas vacunas obtenidas en el laboratorio: la europea TBVI (acrónimo en inglés de Iniciativa Europea para la Vacuna contra la Tuberculosis) y la estadounidense Aeras (apoyada por la Fundación Bill y Melinda Gates). La primera, liderada durante diez años por Jelle Thole, actualmente en el Instituto de Vacunología Traslacional, en Holanda, y hoy por Douglas Young, del Colegio Imperial de Londres, ha generado numerosas vacunas candidatas, o experimentales, en los últimos años, las cuales se han sometido a diversos estudios comparativos en distintos modelos animales.

MANIPULACIÓN DE LA BACTERIA: Entre las dificultades de trabajar con el bacilo de la tuberculosis cabe destacar su lento crecimiento, razón por la cual se tarda años en construir y ensayar las nuevas vacunas. Además, el bacilo presenta una elevada patogenicidad y se transmite por vía respiratoria, lo que obliga a trabajar bajo una campana dentro de laboratorios de alta seguridad biológica.

CENTRO DE ENCEFALOPATÍAS Y ENFERMEDADES TRANSMISIBLES EMERGENTES, UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Estrategias para crear vacunas

Se están desarrollando dos tipos principales de vacunas preventivas: las de subunidades y las vivas. Las primeras están formadas por proteínas antigénicas o llevan las instrucciones genéticas para sintetizarlas. Su objetivo es aumentar la inmunidad conferida por la vacuna actual, el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), derivada de la especie *Mycobacterium bovis*. Las segundas incorporan el bacilo BCG en el que se han introducido ciertos genes de interés, o utilizan *M. tuberculosis* con los genes de virulencia inactivados. En la ilustración se muestra cómo se obtienen las distintas vacunas y cuál es su efecto en el sistema inmunitario de la persona vacunada; en concreto, en los macrófagos, unas de las principales células responsables de la respuesta inmunitaria.



Las estrategias empleadas para el desarrollo de vacunas preventivas, en las que se centra el presente artículo, son principalmente dos: las vacunas de subunidades y las vacunas vivas. Existe, además, una tercera estrategia: la vacunación terapéutica. A diferencia de las preventivas, esta intenta estimular el sistema inmunitario de las personas infectadas de manera latente, con el fin de acortar el tratamiento y hacer frente al enorme reservorio de patógenos en el organismo. Un ejemplo de vacuna terapéutica es RUTI, diseñada por Pere Joan Cardona, de la Unidad de Tuberculosis Experimental del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona [*véase* «Terapia combinada para la tuberculosis latente», por Pere-Joan Cardona; Investigación y Ciencia, mayo de 2009].

ENSAYOS POR ETAPAS

La evaluación de las vacunas candidatas en diferentes animales de laboratorio constituye una etapa crucial en la que se analizan la seguridad y la eficacia de las preparaciones antes de ser ensayadas en humanos.

Existen dos tipos de estudios en modelos animales: los de atenuación, o seguridad, y los de protección, o eficacia. Los primeros tienen como objeto comprobar que las vacunas experimentales no producen patología y son seguras, para lo cual se aplican a los animales dosis muy superiores a las que se usarían en humanos y se verifica la supervivencia de estos frente a un grupo de control de animales sin vacunar.

Por otro lado, los estudios de protección sirven para determinar si una vacuna candidata resulta eficaz, es decir, si evita que se produzca la dolencia. A tal fin, se inoculan los animales y se deja pasar un tiempo hasta que estos desarrollan la inmunidad adquirida (la que permite reconocer y recordar patógenos específicos), tras lo cual se los expone a la bacteria virulenta para ver si contraen la enfermedad. El grado de protección se determina por el porcentaje de supervivencia y por el grado de patología pulmonar que muestran los animales vacunados frente a los de control. Se utilizan diferentes animales, principalmente ratones, cobayas y primates.

Una vez que las vacunas candidatas han demostrado atenuación y protección en ellos, se propone su evaluación en humanos. Los ensayos clínicos se realizan en varias fases. En la primera (fase I) se examina la toxicidad (seguridad) y la inmunogenicidad de la vacuna, es decir, su capacidad de desencadenar una respuesta inmunitaria, en decenas de voluntarios sanos en los que se valoran los efectos adversos para dosis crecientes de la preparación. La vacuna investigada busca activar el sistema inmunitario para que en el futuro pueda reconocer el bacilo de la tuberculosis y proteja a largo plazo al individuo frente a la forma más común de la enfermedad, la respiratoria. En la fase II se analiza la relación dosis/respuesta en centenares (fase IIa) o unos pocos millares de personas (fase IIb), con el fin de determinar la dosis mínima que ejercerá un efecto preventivo en un grupo de población (recién nacidos, adolescentes o adultos). En la fase III, se ensaya la eficacia de la vacuna en un gran número de voluntarios. Se compara el efecto en personas vacunadas y no vacunadas con BCG para comprobar si la candidata mejora la eficacia de la preparación actual. Si los resultados en las tres fases resultan satisfactorios, la vacuna se comercializa y continúa examinándose su eficacia y posibles efectos adversos en individuos de múltiples centros de todo el mundo (farmacovigilancia, fase IV).

VACUNA DE SUBUNIDADES

Las vacunas de subunidades corresponden a preparaciones que contienen determinados componentes, o antígenos (proteínas, péptidos, carbohidratos, etcétera), de *M. tuberculosis* que, una vez purificados, se administran junto con adyuvantes (sustancias estimuladoras del sistema inmunitario que potencian la acción de las vacunas). O bien incorporan, a través de virus genéticamente modificados, los genes responsables de la síntesis de los antígenos.

La vacuna de subunidades se concibió para que ofreciera por sí sola una inmunidad superior a BCG. Sin embargo, hasta el momento ninguna de las candidatas ha demostrado una mayor eficacia que esta en los ensayos preclínicos. Por este motivo, se ha propuesto un enfoque alternativo que busca po-

ESTADO ACTUAL

Experimentación en humanos

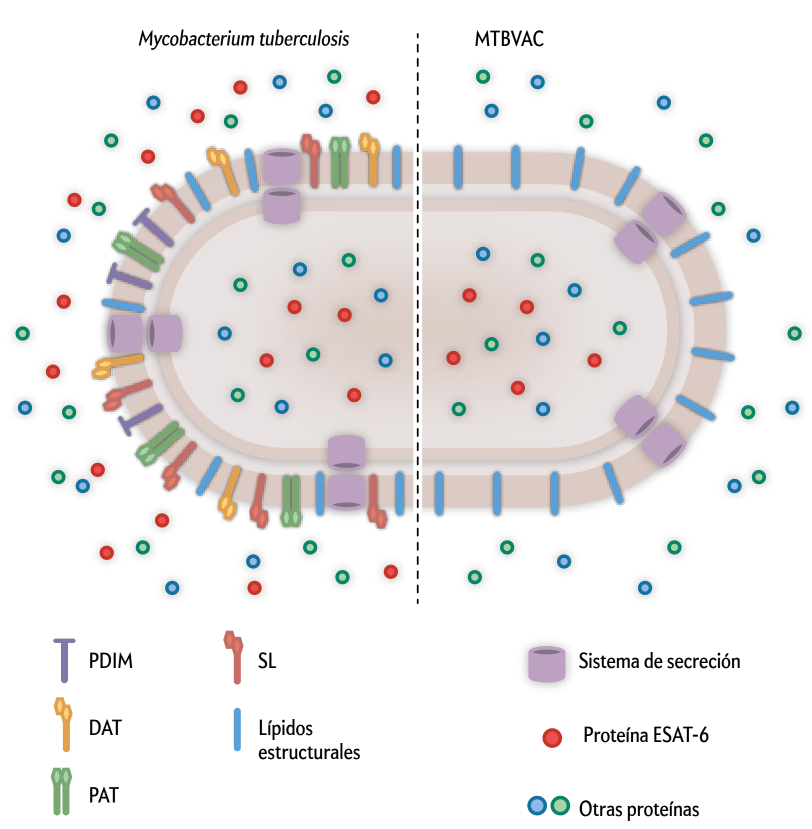
En la actualidad, varios grupos de investigación están evaluando once vacunas candidatas (*rojo*) en ensayos clínicos que se hallan en distintas fases (I, IIa o IIb). Nueve de ellas son de subunidades y buscan reforzar la inmunidad de la vacuna actual, BCG (*azul*). Las dos restantes son vivas (*gris*). La atenuada de origen humano, MTBVAC, investigada por los autores, ha demostrado una protección superior a BCG en ensayos preclínicos. Hoy se está estudiando su seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos.

FASE I	FASE IIa	FASE IIb
Ad5Ag85A Univ. McMaster, CanSino Biotec	**VPM1002** Basada en BCG recombinante MPIIB, VPM, TBVI, SII	**MVA85A/Aeras485** Univ. Oxford, Aeras
Hybrid-I+CAF01 SSI, TBVI	**Hybrid-I+IC31** SSI, TBVI, Intercell, EDCTP	**Ad35/Aeras402** Crucell, Aeras
ID93 + GLA-SE IDRI, Aeras	**Hyvac4/Aeras404** SSI, SP, Aeras	**M72/ASO1E** GSK, Aeras
MTBVAC Basada en *M. tuberculosis* atenuado Univ. Zaragoza, Biofabri, TBVI	**H56 + IC31** SSI, Intercell, Aeras	

[Grupos de investigación o empresas: Aeras (Fundación Bill Gates, EE.UU.); Biofabri (España); EDCTP, Cooperación de Europa y los Países en Desarrollo sobre Ensayos Clínicos; CanSino Biotec (China); Crucell (Holanda); GSK, GlaxoSmithKline; IDRI, Instituto de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas (EE.UU.); Intercell (Austria); MPIIB, Instituto Max Planck de Biología Infecciosa (Alemania); SII, Instituto del Suero de la India; SP, Sanofi Pasteur; SSI, Instituto Estatal del Suero (Dinamarca); TBVI, Iniciativa Europea para la Vacuna contra la Tuberculosis; VPM, Vakzine Project Management (Alemania)].

FUENTE: ADAPTADO DE MARINOVA ET AL. *EXPERT REVIEWS IN VACCINES*, 2013

PRINCIPALES DIFERENCIAS entre *Mycobacterium tuberculosis* (*izquierda*) y la bacteria atenuada, la vacuna experimental MTBVAC (*derecha*). Esta última carece de lípidos complejos (DAT, PAT, SL y PDIM) en su envoltura externa, algunos de los cuales, como PDIM, constituyen importantes factores de virulencia. En la imagen también se muestra que, aunque MTBVAC sintetiza la proteína ESAT-6, no puede expulsar este factor de virulencia al exterior. La síntesis de los lípidos complejos y la secreción de ESAT-6 están controladas por el gen *PhoP*, ausente en MTBVAC.



tenciar y prolongar la inmunidad de individuos previamente vacunados con BCG.

Se parte de animales de experimentación inmunizados con BCG y, al cabo de cierto tiempo, se les administra una vacuna de subunidades. Al incluir en ella alguno de los antígenos perdidos por BCG durante el proceso de atenuación, no solo se pretende prolongar la inmunidad que proporciona BCG, sino mejorarla y aumentarla. Esta estrategia ha dado lugar a resultados esperanzadores en ensayos preclínicos.

El grupo liderado por Helen McShane, de la Universidad de Oxford, ha utilizado el virus MVA (siglas en inglés de «virus modificado de Ankara»), una forma de la vacuna contra la viruela en la que se ha introducido el gen del antígeno Ag85A, una proteína propia de *M. tuberculosis*. Esta vacuna ha demostrado ofrecer una potente inmunidad en cobayas. La vacunación de estos primero con BCG, luego con el virus portador del gen *Ag85A* y una tercera vacunación con el antígeno Ag85A junto con un adyuvante proporciona una inmunidad superior a la que se obtiene solo con BCG. En un siguiente paso, el grupo de Helen McShane realizó más de veinte ensayos clínicos en humanos. En marzo de 2013 publicaron en *The Lancet* los estudios de protección (fase IIb) llevados a cabo con recién nacidos en Sudáfrica. Sin embargo, los resultados pusieron de manifiesto que la vacuna experimental no ofrecía una mejoría respecto a la actual, por lo que se han interrumpido todos los ensayos clínicos que se hacían con ella.

Otras preparaciones prometedoras se han diseñado a partir de la fusión de un antígeno mayoritario de *M. tuberculosis* pero ausente en BCG, como ESAT-6, junto con Ag85B, propio del género *Mycobacterium* y, por tanto, presente en ambas bacterias. Con las dos moléculas se ha creado una vacuna de subunidades que, administrada junto con diferentes adyuvantes a individuos vacunados con BCG, provoca una respuesta inmunitaria que ha ofrecido protección contra la enfermedad, según se ha comprobado en modelos animales de ratón y primate no humano. En la actualidad, se halla en la fase II de ensayos con humanos.

Mediante el análisis de la respuesta inmunitaria de individuos sanos que han estado en contacto con *M. tuberculosis*, se han identificado otros antígenos clave con capacidad de contener la infección. Se han seleccionado y fusionado varios de ellos para crear vacunas de subunidades, como la proteína de fusión Mtb72F desarrollada por GlaxoSmithKline. Esta molécula, junto con un potente adyuvante, desencadena una fuerte respuesta inmunitaria en ratones y, en cobayas, ha logrado una supervivencia comparable a la obtenida con BCG. Se trata de la primera vacuna de subunidades que ha pasado a la fase II de ensayos con humanos.

VACUNAS RECOMBINANTES VIVAS

Estas preparaciones consisten en cepas derivadas de BCG que han sido modificadas genéticamente para aumentar la capacidad protectora de la vacuna original. Por tratarse de bacterias vivas, los estudios de seguridad son más exhaustivos que en el caso de las vacunas de subunidades.

Se han utilizado diferentes estrategias para su desarrollo. Inicialmente, el grupo de Marcus Horwitz, de la Universidad de California en Los Ángeles, construyó la vacuna rBCG30. Esta se caracteriza por producir grandes cantidades del antígeno Ag85B, por lo que consigue una estimulación del sistema inmunitario superior a BCG. Los experimentos con cobayas han demostrado que protege frente a la infección con *M. tuberculosis*. Ha sido la primera vacuna viva experimental que ha pasado a la fase I de ensayos con humanos, pero dados los bajos resultados de inmunidad obtenidos en esta fase se ha decidido no continuar con su estudio.

Otra vacuna recombinante, rBCG::RD1, se ha obtenido mediante la introducción en BCG de genes de *M. tuberculosis* que la vacuna original ha perdido. Algunos de estos genes, como el correspondiente a ESAT-6, podrían codificar importantes antígenos protectores contra la enfermedad.

Una tercera estrategia de vacuna recombinante plantea aumentar la inmunidad celular de BCG mediante la inserción en este bacilo de un gen de la bacteria *Listeria monocytogenes*. Este gen permite a BCG perforar la membrana del fagosoma y quedar liberado en el citoplasma del macrófago infectado, con lo que aumenta la presentación de sus antígenos a otras células del sistema inmunitario. Esta vacuna ha demostrado inmunizar a ratones frente a la infección con *M. tuberculosis*.

Ha sido construida por Stefan Kaufmann, del Instituto Max Planck de Berlín. Se denomina VPM1002 y se encuentra en ensayos clínicos de seguridad y protección en adultos y recién nacidos (fases I y IIa).

VACUNAS VIVAS ATENUADAS

La secuenciación del genoma de *M. tuberculosis* en 1998 permitió identificar grandes diferencias genéticas entre BCG y *M. tuberculosis*. Ello abrió el interrogante de si la falta de eficacia de BCG contra las formas respiratorias podría atribuirse a su excesiva atenuación. Hoy, el conocimiento acumulado sobre *M. tuberculosis* y la posibilidad de manipularlo genéticamente nos permiten pasar de la atenuación al azar realizada en BCG hace casi un siglo a una atenuación racional.

Esta ha sido precisamente la estrategia elegida por nuestro grupo de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con el equipo de Brigitte Gicquel, del Instituto Pasteur de París. En un principio, nos propusimos partir de una bacteria de origen humano (aislada de un paciente) a la que eliminaríamos los genes responsables de su virulencia. Ahora bien, teniendo en cuenta que *M. tuberculosis* posee unos 4000 genes, ¿qué gen o genes debíamos suprimir para atenuarlo?

Nuestra hipótesis de partida tuvo su origen en estudios que habíamos realizado sobre epidemiología. Al observar que algunas cepas de *M. tuberculosis* se transmitían entre la población mucho más que el resto, planteamos que tal vez poseerían alguna propiedad que hacía aumentar su virulencia. Nos centramos en una cepa causante de un gran brote y descubrimos que en ella se hallaba alterada la regulación de un gen denominado *phoP*. El objetivo de nuestra investigación empezaba a perfilarse: si el aumento de expresión de *phoP* conllevaba una mayor virulencia, la eliminación de este gen podría atenuar la patogenicidad de *M. tuberculosis*.

Así, en una cepa de origen clínico suprimimos únicamente el gen *phoP*. Los resultados fueron sorprendentes: la bacteria mutante no era capaz de secretar ESAT-6 y, además, no producía una serie de lípidos que la ayudaban a contrarrestar la respuesta inmunitaria del huésped. Como consecuencia, se comprobó que el mutante para el gen *phoP* se hallaba incluso más atenuado (era más seguro) que BCG en ratones inmunodeficientes (estos carecen de inmunidad adquirida, por lo que se muestran más sensibles a la tuberculosis). Se observó, además, que los animales sobrevivían más tiempo que con la actual BCG. Hoy sabemos que el gen *phoP* actúa regulando un gran número de genes de *M. tuberculosis*; por consiguiente, su eliminación conlleva la alteración de varias rutas de virulencia y logra el desarme de *M. tuberculosis*.

Uno de los principales requisitos de las vacunas vivas derivadas de *M. tuberculosis* es su absoluta seguridad para su uso en humanos. Para garantizarlo, construimos una nueva generación de vacunas basadas en el mutante para el gen *phoP* en el que, a la vez, eliminamos otro gen (*fadD26*) que sintetiza un lípido muy complejo, el fenoltiocerol-dimicocerosato (PDIM), considerado esencial para la virulencia. Esta cepa de *M. tuberculosis* sin los genes *phoP* y *fadD26* corresponde a la vacuna experimental MTBVAC (acrónimo en inglés de *Mycobacterium tuberculosis vaccine*). Los ensayos preclínicos que hemos realizado con ella en colaboración con otros equipos de España, Inglaterra, Francia, Holanda, México y Australia han dado lugar a resultados muy esperanzadores en ratones, cobayas y primates no humanos, con una protección superior a la obtenida con BCG. Además, se ha observado que la respuesta inmunitaria que se desencadena en los pulmones ante una infección resulta más potente y duradera en ratones vacunados con MTBVAC que en los vacunados con BCG.

Estos hallazgos hacen pensar que uno de los principales inconvenientes de BCG, la incapacidad de producir una respuesta inmunitaria a largo plazo, podría quedar solventado con MTBVAC. Debido a que el nuevo preparado posee la mayoría de los antígenos de *M. tuberculosis*, provocaría una estimulación del sistema inmunitario más generalizada que con BCG. En la actualidad, MTBVAC ha superado los ensayos de fase I de seguridad en adultos y se prevé que pase a los de seguridad en recién nacidos. El plan de desarrollo clínico de MTBVAC es liderado por la farmacéutica Biofabri, con sede en Porriño (Pontevedra), en coordinación con la Universidad de Zaragoza y la iniciativa europea TBVI.

RETOS FUTUROS

El desarrollo de nuevas vacunas que permitan erradicar la tuberculosis a medio plazo constituye hoy un desafío enorme para la comunidad científica y quizá se necesiten varios tipos de vacunas que puedan aplicarse en las diferentes situaciones posibles.

El modo de proceder con la población ya inmunizada con BCG supone un importante reto, dada la ineficacia de esta vacuna en adultos. En estas personas, las vacunas de subunidades que potencian la acción de BCG representan un importante progreso. Otro de los objetivos consiste en proteger a la población infectada de forma latente con *M. tuberculosis*. En ellos, la combinación de vacunas terapéuticas y el tratamiento con antibióticos está dando buenos resultados.

La prevención de la enfermedad en las futuras generaciones debe beneficiarse de la experiencia adquirida durante casi cien años con BCG. Por ello, las nuevas vacunas candidatas han de estimular el sistema inmunitario a largo plazo, de modo que la protección no solo se garantice a los recién nacidos, sino que también se mantenga en la etapa adulta. Para este objetivo, las preparaciones vivas atenuadas que imitan la infección sin causar la enfermedad se perfilan como candidatos muy valiosos.

Por último, no podemos olvidar la gran incidencia de la tuberculosis en los países en vías de desarrollo. La erradicación en estas zonas debe contemplar la puesta en marcha de campañas de vacunación masiva, por lo que las futuras vacunas han de poder fabricarse a gran escala y con un bajo coste. En este sentido, las preparaciones vivas han demostrado una excelente relación entre coste y beneficio. Además, su desarrollo podría sacar provecho de la enorme experiencia que se ha adquirido en el uso y producción de la vacuna viva BCG.

PARA SABER MÁS

The development and impact of tuberculosis vaccines. D. Young y C. Dye en *Cell*, vol. 124, págs. 683-687, 2006.

Tuberculosis vaccines: A strategic blueprint for the next decade. M. J. Brennan y J. Thole en *Tuberculosis*, vol. 92, págs. S6-S13, 2012.

Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. A. Arbues et al. en *Vaccine*, vol. 31, n.º 42, págs. 4867-4873, 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

Nuevas tácticas contra la tuberculosis. C. E. Barry III y M. S. Cheung en *IyC*, mayo de 2009.

Genética de la tuberculosis. M. Rojas en *IyC*, enero de 2010.

Una antigua plaga. S. Lehrman en *IyC*, octubre de 2014.

por Gilles Dowek



Gilles Dowek es investigador del Instituto Nacional de Investigación en Informática y Automatización francés y miembro del consejo científico de la Sociedad Informática de Francia.

El telescopio del antropólogo

La Red es hoy a las ciencias humanas y sociales lo que el telescopio de Galileo fue a la astronomía

Con el desarrollo de la informática, muchos ámbitos del conocimiento y la actividad humanos han sufrido una notable transformación. Pero lo que hace interesantes estas metamorfosis es que cada una es especial.

En el campo de las ciencias humanas, la primera transición se debió a la posibilidad de modelizar fenómenos hasta entonces reacios a la modelización. Desde los años cincuenta del siglo xx sabemos que es posible describir la gramática de una lengua mediante algoritmos, y que esta descripción otorga a la gramática un carácter predictivo y, por tanto, refutable. Modelizar, simular, cotejar las predicciones del modelo con lo observado es, hoy en día, un método corriente en ciertas ramas de las ciencias humanas, de forma parecida a lo que ocurre en las ciencias de la vida, también ávidas de nuevos lenguajes de modelización.

En fecha más reciente ha comenzado una segunda metamorfosis, similar a una transformación ocurrida en las matemáticas.

En la historia de numerosas ciencias se distinguen dos períodos diferenciados por la introducción de los primeros instrumentos de observación. Así, hay una astronomía a «ojo desnudo» hasta el telescopio de Galileo, seguida de una astronomía instrumental; hay una biología a ojo desnudo hasta el microscopio de Van Leeuwenhoek, seguida de una biología instrumental, etcétera. Las matemáticas permanecieron durante siglos como una de las raras ciencias donde no se utilizaba instrumentación; hasta que, a mediados de la década de los setenta del siglo pasado, Kenneth Appel y Wolfgang Haken demostraron un teorema, el de los cuatro colores, utilizando un ordenador [*véase* «La solución del problema del mapa de cuatro colores», por Kenneth Appel y Wolfgang Haken; Investigación y Ciencia, diciembre de 1977]. El ordenador es el telescopio del matemático.

Durante largo tiempo, las ciencias humanas se han servido de pocos instrumentos, si bien uno de los antepasados del ordenador fue construido por el estadounidense Herman Hollerith en 1887 para analizar un censo, dotando así de instrumentación a la demografía. Salvo esta excepción, la recolección a ojo desnudo de los datos ha exigido tradicionalmente a etnógrafos, lingüistas, psicólogos, etcétera, un paciente y minucioso trabajo de campo.

Esta situación cambia con la aparición de un instrumento que permite observar las interacciones sociales. Este no es ni el telescopio ni el ordenador, sino Internet. En efecto, muchas de nuestras interacciones sociales se realizan hoy en día a través de redes de este tipo: cada vez que aprendemos, trabajamos, compramos o seducimos mediante la Red, dejamos un rastro que constituye un material precioso para los investigadores. Cuando un profesor se preguntaba antes si tal o cual ejercicio permitía a sus alumnos comprender mejor tal o cual concepto, no podía basarse más que en su larga experiencia, o realizar un experimento con una muestra estadística de algunas decenas de alumnos. A partir de ahora puede también utilizar los datos recogidos en las plataformas de enseñanza en línea y basarse así en una muestra estadística mucho más amplia.

Esos métodos recientes plantean nuevas preguntas a las que mañana —y puede que hoy mismo— los investigadores deberán proporcionar respuestas. La primera es la de los límites que la ética de la investigación impone a este tipo de recogida de datos. Si la observación estadística del comportamiento humano es posible, las redes permiten también la del comportamiento de una persona particular, lo que puede constituir una grave intrusión en su vida privada.

La segunda es que no hay nada que garantice que las interacciones humanas en línea sean idénticas a las interacciones «fuera de línea». Sin embargo, tampoco hay nada que garantice que las costumbres de los samoanos sean idénticas en presencia del etnógrafo que las anota y en su ausencia. Porque en las ciencias humanas, como en las demás, la observación perturba siempre el sistema observado.

THINKSTOCK/BLOSSOMSTAR

por E. Martínez Campos, R. Guzmán Martínez y J. L. López Lacomba

Biomateriales al servicio de la medicina

Ofrecen múltiples soluciones para curar lesiones óseas, nerviosas y musculares

La ingeniería de tejidos suena a ciencia ficción. Hasta hace un par de décadas quizá solo aparecía en películas de Hollywood o en novelas de Aldous Huxley, pero hoy se ha convertido en una realidad. Gracias a los avances logrados en biología molecular, química, ingeniería y medicina regenerativa, ha cobrado vida como un campo científico multidisciplinar.

El objetivo principal de esta disciplina novedosa consiste en obtener tejidos vivos que permitan regenerar, o incluso sustituir, estructuras dañadas. Para ello, se buscan soportes artificiales, equivalentes a órganos o tejidos, donde las células puedan organizarse y comportarse como si formaran parte del tejido original. Además, se añaden factores biológicos de crecimiento y de diferenciación celular, unas moléculas que dirigen el desarrollo y regeneración del tejido en cuestión.

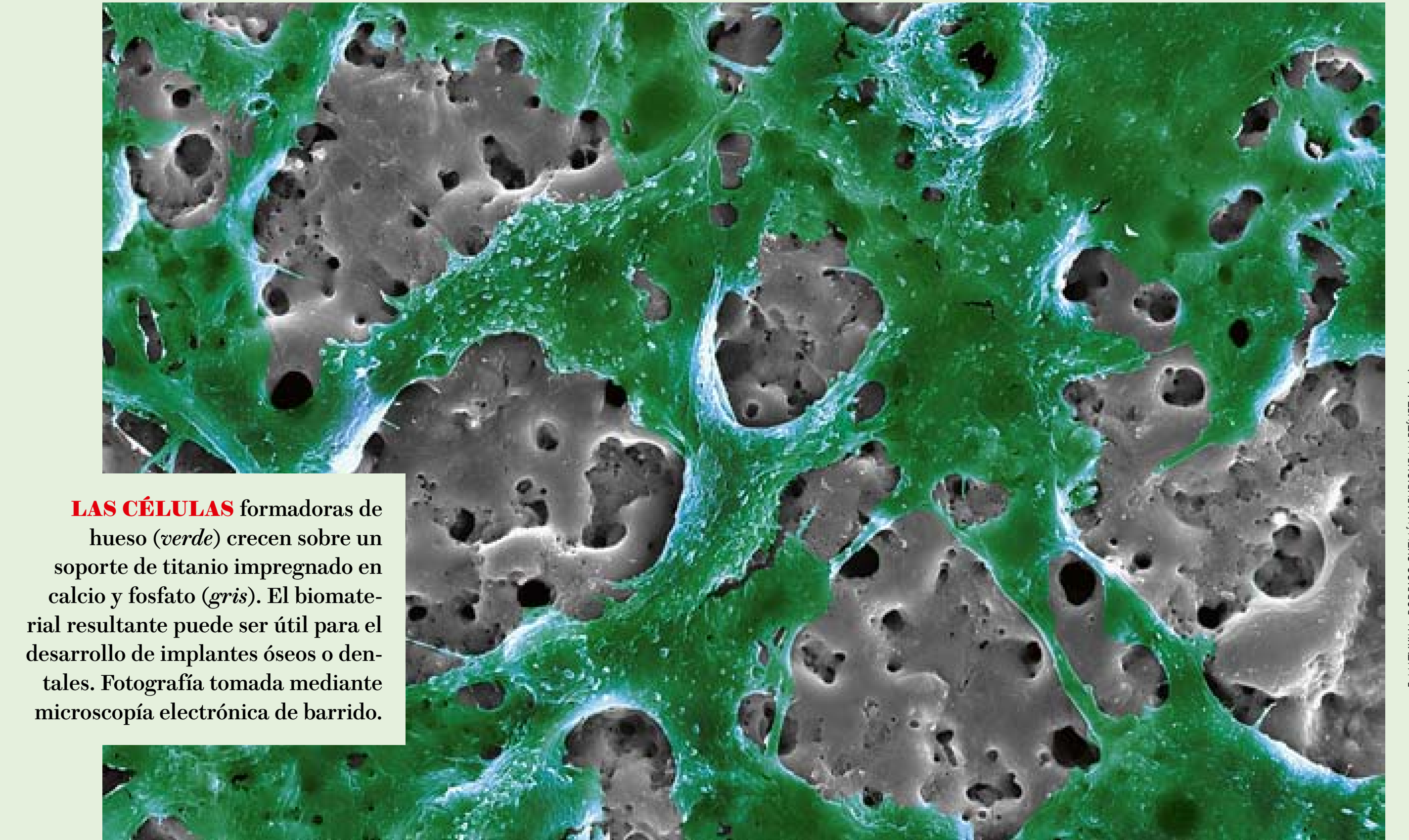
Nuestro grupo de investigación se ha centrado en la obtención de diferentes biomateriales con aplicaciones en distintos tejidos. Uno de ellos es el tejido óseo. Una estrategia eficaz consiste en utilizar como soporte materiales basados en el quitosano (un derivado de la quitina presente en el exoesqueleto de crustáceos) y proteínas morfogénicas de hueso, como BMP2 (proteína morfogénica ósea 2, por sus siglas en inglés). De igual modo, con este tratamiento también es posible transformar el tejido muscular en tejido óseo de una manera controlada y favorecer así la curación de la lesión.

Tales avances podrían repercutir no solo en los campos de la odontología y la traumatología, sino también en la recuperación de fracturas ocasionadas por enfermedades comunes de la vejez, como la osteoporosis o la osteoartritis.

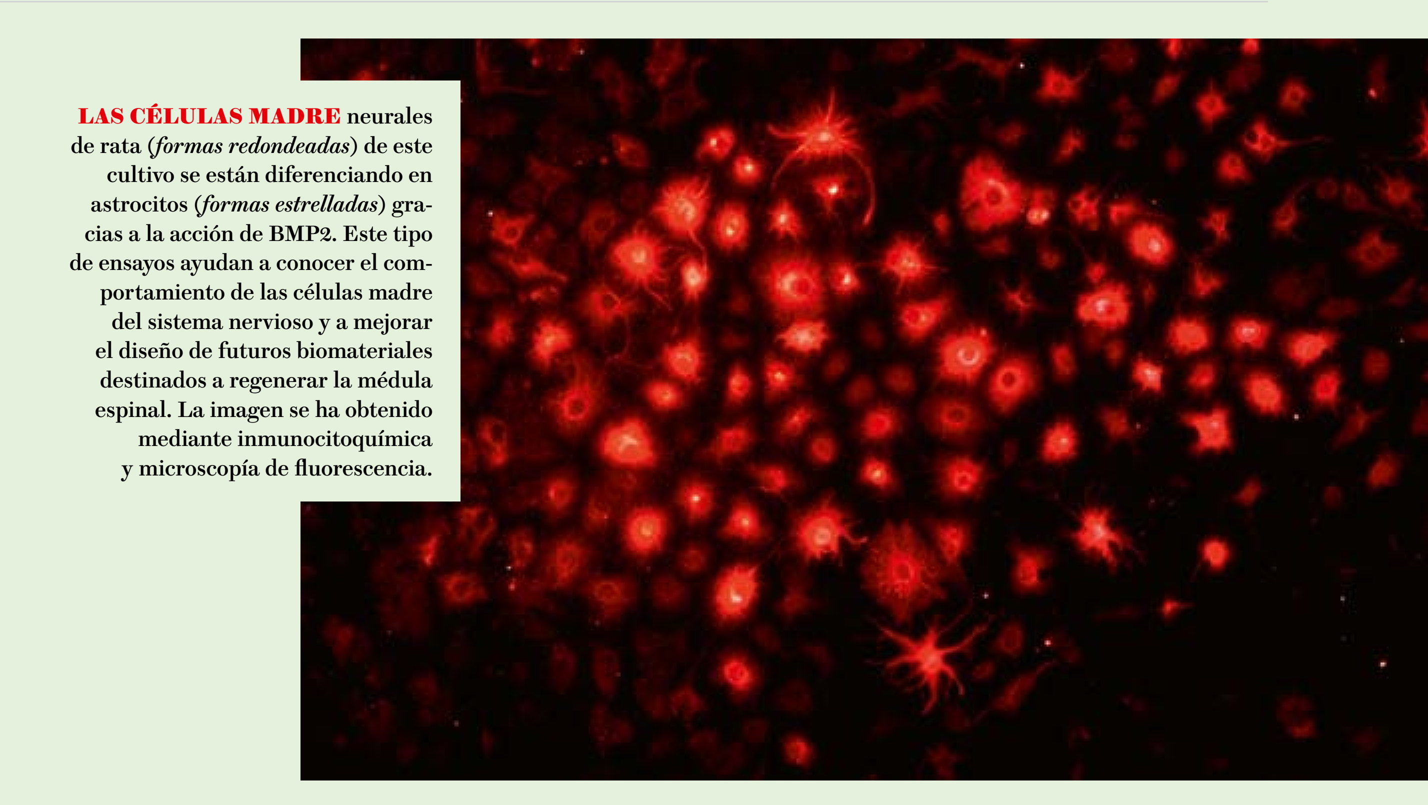
Pero nuestro grupo también se ha fijado en otros tejidos, como el nervioso y el muscular. Generalmente, cada biomaterial requiere una mezcla compleja y específica de moléculas que dirijan el crecimiento y regeneración del tejido. La familia de proteínas BMP ha demostrado una enorme eficacia en la diferenciación de distintos tipos de células.

Por otro lado, sigue siendo un reto encontrar un material de soporte ideal para cada una de las situaciones que se nos presentan. Algunos, como los hidrogeles a base de vinilpirrolidona, resultan muy ventajosos porque sobre ellos las células se adhieren débilmente. Esta propiedad, a priori negativa, facilita la separación posterior del cultivo, con lo que se obtienen injertos celulares fácilmente implantables en el organismo.

—Enrique Martínez Campos, Rodrigo Guzmán Martínez y José Luis López Lacomba
Grupo de Ingeniería de Tejidos
Instituto de Estudios Biofuncionales
Universidad Complutense de Madrid



LAS CÉLULAS formadoras de hueso (*verde*) crecen sobre un soporte de titanio impregnado en calcio y fosfato (*gris*). El biomaterial resultante puede ser útil para el desarrollo de implantes óseos o dentales. Fotografía tomada mediante microscopía electrónica de barrido.



LAS CÉLULAS MADRE neurales de rata (*formas redondeadas*) de este cultivo se están diferenciando en astrocitos (*formas estrelladas*) gracias a la acción de BMP2. Este tipo de ensayos ayudan a conocer el comportamiento de las células madre del sistema nervioso y a mejorar el diseño de futuros biomateriales destinados a regenerar la médula espinal. La imagen se ha obtenido mediante inmunocitoquímica y microscopía de fluorescencia.

ESTA MONOCAPA de células musculares ha crecido sobre un hidrogel de vinilpirrolidona. Tal soporte facilita la separación posterior de la monocapa y el crecimiento del trasplante celular en una nueva superficie (*inserto*). El material obtenido podría destinarse a la regeneración de úlceras o quemaduras. Imagen obtenida mediante microscopía de fluorescencia.

ENRIQUE MARTÍNEZ (*cultivo de células madre*); ENRIQUE MARTÍNEZ Y GRUPO DE FUNCIONALIZACIÓN DE POLÍMEROS DEL ICTP/CSIC (*células musculares*)

por Montserrat Cabré



Montserrat Cabré es profesora de historia de la ciencia en la Universidad de Cantabria. Investiga sobre el papel que desempeña la diferencia sexual en la actividad científica.

La polémica de los sexos en la historia de la ciencia

La cara oculta de la actividad científica esconde una larga historia de análisis y denuncia de prejuicios por parte de las mujeres

Cuando en 1872 Elena Maseras consiguió matricularse en la facultad de medicina de la Universidad de Barcelona, era la única mujer entre los 2571 estudiantes universitarios que había entonces en España. Con ella se inició un proceso lento de feminización de la institución universitaria que, un siglo más tarde, concretamente en 1990, alcanzó un hito importante: ese año las mujeres sobrepasaron, por primera vez, el 50 por ciento del total global de la matrícula oficial. Aunque el carácter legal del vínculo de Maseras y la imparable continuidad de su gesto marcaron un punto de inflexión en la historia de la universidad, no fue ella la primera mujer que participó en la actividad de unas instituciones que, dedicadas a la investigación y a la docencia, desde sus orígenes en la Edad Media habían excluido a las mujeres.

En realidad, hay testimonios muy antiguos de cierta intervención de las mujeres en la vida universitaria. La autora castellana Teresa de Cartagena menciona en *Arboleda de los enfermos*, una obra escrita en la segunda mitad del siglo xv, que durante unos pocos años frecuentó las aulas de la Universidad de Salamanca. Asimismo, en 1585 el médico y profesor de la Universidad de Valencia Joan Batiste Ugo recordaba, durante una declaración judicial, cómo una mujer vestida de hombre ejerció de ayudante en el magisterio de un sacerdote con quien vivía y que era catedrático de su universidad. Encontramos también un puñado de casos de mujeres que llegaron a obtener doctorados e incluso, ya en el siglo xviii, a enseñar legalmente en algunas instituciones universitarias, como sucedió con la filósofa, física y matemática boloñesa Laura Bassi. A pesar de estos testimonios, no hay duda de que la participación de las mujeres en la universidad fue muy limitada hasta que los sistemas universitarios en occidente acogieron su afluencia masiva, al calor del movimiento feminista, ya en la segunda mitad del siglo xx.

La historia de la ciencia tradicional apenas mencionaba la exclusión de las mujeres de las instituciones científicas; como si se tratara de un fenómeno irrelevante o natural. Igualmente, desatendía la investigación sobre los modos y los tiempos de su participación, más allá de hacerse eco de algún caso singular. La consecuencia más visible de todo ello era que la actividad científica de las mujeres quedaba relegada a un lugar marginal, insignificante para el desarrollo de la ciencia y nada representativo de la cultura científica de una época. Esta imagen se ha transformado durante las últimas décadas, cuando la historia de las mujeres y de género ha puesto de manifiesto que si se mira al pasado poniendo el foco no ya en las instituciones científicas —como era antes habitual— sino en lo que ocurría en espacios previamente no clasificados como lugares de producción de ciencia, la participación de las mujeres en la elaboración de saber toma una dimensión nueva. Así, la historia de la ciencia más actual nos muestra cómo en cortes reales y talleres artesanales, en jardines públicos y privados o en casas nobles, campesinas y burguesas, las mujeres observaban, experimentaban y estudiaban la naturaleza. Lo hacían por sí mismas o junto a los varones, estableciendo con ellos relaciones de colaboración, pero también en calidad de líderes, divulgadoras o mecenas.

Además de negarles un pasado históricamente significativo en la producción de conocimiento, la invisibilidad de la participación de las mujeres en el quehacer científico contribuía también a oscurecer otro hecho muy importante, pero menos conocido: el papel que ha desempeñado la ciencia y quienes la practican en la polémica de los sexos. Porque muchas mujeres, hasta hace poco ocultas al reconocimiento público, habían cuestionado

CRISTINA DE PIZÁN (1364 - 1430) en una escena que muestra su autoridad intelectual.

DE *THE BOOK OF THE QUEEN*, OBRAS COMPLETAS DE CRISTINA DE PIZÁN; WIKIMEDIA COMMONS/DOMINIO PÚBLICO

las imágenes que la ciencia proyectaba sobre las mujeres y lo femenino, identificando los prejuicios desplegados hacia ellas por los científicos.

Se conoce como «polémica de los sexos» un debate secular que ha atravesado la historia de occidente, en torno a la naturaleza, aptitudes y valor moral de los sexos, así como sobre la adecuada organización social de las relaciones entre unos y otras. Filósofos, teólogos y científicos de todos los tiempos expresaron sus ideas sobre una cuestión que resultaba controvertida, pero fue entre los siglos XIV y XVIII cuando el fenómeno tomó una dimensión nueva y un nombre propio: la Querella de las mujeres. Durante este largo lapso de tiempo en el que floreció el humanismo, se gestó la revolución científica y el proyecto ilustrado irrumpió con fuerza en la escena cultural y política, el debate en torno a la capacidad de las mujeres para la excelencia impregnó todos los ámbitos de la sociedad. Las discusiones se plasmaron en multitud de tratados específicos que despreciaban a las mujeres y las acusaban de los mayores males y de intrínseca incompetencia o, por el contrario, defendían sus capacidades físicas y morales y ensalzaban sus valores intelectuales. La cuestión se abordaba en los textos que presentaban el tema de modo monográfico, pero permeó todas las disciplinas y géneros literarios.

Un número notable de estudiosas intervino con firmeza en defensa de las mujeres en el marco de la Querella, en concreto a partir de la última década del siglo XIV. Fueron eruditas, filósofas naturales, comadronas, matemáticas o alquimistas que, sin establecer vínculos formales con las instituciones científicas, participaron activamente en los círculos intelectuales más dinámicos de su época. Habían sido instruidas en casa por voluntad de sus familias o aprendido de modo autodidacta, contraviniendo la decisión de marginarlas de los recursos educativos disponibles. Ellas denunciaron a quienes maldecían de las mujeres y apoyaron las tesis que defendían sus aptitudes. Fuera de las instituciones, al igual que se mantenían en la penumbra sus aportaciones al desarrollo del conocimiento en la mirada de la historia de la ciencia tradicional, quedaban también escondidos los análisis críticos sobre el modo en que su sexo condicionaba la acogida de su práctica científica.

De entre los diversos temas que se discutieron en la Querella, como la fisiología femenina o la capacidad de las mujeres para el gobierno, el acceso a la educación y la dedicación de las mujeres a la investigación centraron en buena medida los debates. Cristina de Pizán, la primera en participar directamente en la controversia, escribió en 1405 sobre el talento de las mujeres: «su inteligencia no solo es capaz de comprender y asimilar las ciencias sino de inventar algunas nuevas de tal provecho para la humanidad que resultaría difícil encontrar otras más útiles». En 1488, Laura Cereta entendió que los ataques que recibió su actividad por parte de algunos colegas se basaban en la misoginia y mancillaban a todas las mujeres: «soy una estudiosa y una alumna que ha estado adormecida [...] mi mente ultrajada ha acumulado demasiada pasión; desazonada, mi mente suspira por la defensa de nuestro sexo, consciente de su obligación».

Si se mira en espacios previamente no clasificados como lugares de producción de la ciencia, la participación de las mujeres en la elaboración de saber toma una dimensión nueva

Si bien un número importante de hombres, encabezados por el médico Enrique Cornelio Agrippa, contribuyeron al debate con influyentes tratados en defensa de las mujeres y de su capacidad para la excelencia, fueron ellas quienes identificaron los prejuicios y desvelaron cómo se producía la desautorización femenina. En el siglo XVII, en una Europa muy creativa que exploraba nuevos horizontes intelectuales a través del uso de la razón y la experimentación, emergió una red de mujeres eruditas comprometida con «permitir a las mujeres el acceso a todas las ciencias», como lo formuló Marie de Gournay, la decana de todas ellas. Desde París, Utrecht, Londres, La Haya o Dublín, no solo contribuyeron a delinear nuevas vías de investigación en los ámbitos disciplinares en que desarrollaron su actividad, sino que trabajaron por establecer entre ellas relaciones de apoyo mutuo, creando una trama de alianzas que entendieron que favorecerían su autoridad y su prestigio. Formalizaron esas relaciones mediante comunicaciones epistolares y el fortalecimiento de sus reputaciones a través de la afirmación y el reconocimiento público y de sus logros.

Ocasionalmente, su firmeza no está exenta de la amargura de haber sufrido el desprecio. Pero tampoco de una clarividente ironía, como la que exhibió Marie de Gournay en su *Agravio de damas* de 1626:

«se equivocan en contra del sexo femenino [...] también aquellos que, vivos o muertos, han adquirido en nuestro siglo cierto renombre [...] y entre los cuales conocemos algunos que menosprecian absolutamente las obras de las mujeres, sin dignarse a dedicar un tiempo a leerlas para saber cuál es su naturaleza. Del mismo modo, no están tampoco dispuestos a aceptar ninguna opinión o consejo que en ellas se pudieran encontrar, y ello sin querer saber, en primer lugar, si ellos serían capaces de producir obras dignas de ser leídas por todo tipo de mujeres. Eso me hace sospechar que al leer los escritos de los propios hombres, ellos ven con más claridad la anatomía de su barba que la anatomía de sus razones».

La historia de la ciencia más actual ha aprendido de los estudios de las mujeres y de género algo importante. Mirar al pasado desde las vidas de las mujeres —desde su hacer y su pensamiento—, no solo restituye el protagonismo histórico de ellas, sino que enriquece la mirada que nuestra sociedad es capaz de proyectar sobre el carácter de la ciencia misma y sobre los prejuicios y motivaciones de quienes la practican.

PARA SABER MÁS

¿Tiene sexo la mente? Las mujeres en los orígenes de la ciencia moderna. Londa Schiebinger. Cátedra, Madrid, 2004.
Republic of women. Rethinking the republic of letters in the seventeenth century. Carol Pal. Cambridge University Press, Cambridge, 2012.
Was there a *Querelle des femmes* in early modern medicine? Gianna Pomata en *Arenal. Revista de Historia de las Mujeres*, vol. 20, n.º 2, págs. 313-341, julio-diciembre de 2013.
Escritos sobre la igualdad y en defensa de las mujeres. Marie de Gournay, edición y notas de Montserrat Cabré y Esther Rubio. CSIC, Madrid, 2014.

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Ejemplares atrasados de *Investigación y Ciencia*: 6,50€



PROMOCIONES

5 EJEMPLARES AL PRECIO DE 4

Ahorre un 20 %

5 ejemplares de *MENTE Y CEREBRO* o 5 ejemplares de *TEMAS* por el precio de 4 = 26,00 €

SELECCIONES TEMAS

Ahorre más del 30 %

Ponemos a su disposición grupos de 3 títulos de *TEMAS* seleccionados por materia.

3 ejemplares al precio de 2 = 13,00 €

1. ASTRONOMÍA
Planetas, Estrellas y galaxias, Presente y futuro del cosmos
2. BIOLOGÍA
Nueva genética, Virus y bacterias, Los recursos de las plantas
3. COMPUTACION
Máquinas de cómputo, Semiconductores y superconductores, La información
4. FÍSICA
Núcleos atómicos y radiactividad, Fenómenos cuánticos, Fronteras de la física
5. CIENCIAS DE LA TIERRA
Volcanes, La superficie terrestre, Riesgos naturales
6. GRANDES CIENTÍFICOS
Einstein, Newton, Darwin
7. MEDICINA
El corazón, Epidemias, Defensas del organismo
8. MEDIOAMBIENTE
Cambio climático, Biodiversidad, El clima
9. NEUROCIENCIAS
Inteligencia viva, Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente, El cerebro, hoy
10. LUZ Y TÉCNICA
La ciencia de la luz, A través del microscopio, Física y aplicaciones del láser
11. ENERGÍA
Energía y sostenibilidad, El futuro de la energía (I), El futuro de la energía (II)

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN (BSA)

Ahorre más del 60 %

Los 7 títulos indicados de esta colección por 75 €

- Tamaño y vida
- Partículas subatómicas
- Construcción del universo
- La diversidad humana
- El sistema solar
- Matemáticas y formas óptimas
- La célula viva (2 tomos)

Las ofertas son válidas hasta agotar existencias.

TAPAS DE ENCUADERNACIÓN

DE *INVESTIGACIÓN Y CIENCIA*

ANUAL (2 tomos) = 10,00 €

más gastos de envío = 5,00 €



Si las tapas solicitadas, de años anteriores, se encontrasen agotadas remitiríamos, en su lugar, otras sin la impresión del año.

BIBLIOTECA SCIENTIFIC AMERICAN

Edición en rústica

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
012-3	El sistema solar	12 €
016-6	Tamaño y vida	14 €
025-5	La célula viva	32 €
038-7	Matemática y formas óptimas	21 €

Edición en tela

N.º ISBN	TITULO	P.V.P.
004-2	La diversidad humana	24 €
013-1	El sistema solar	24 €
015-8	Partículas subatómicas	24 €
017-4	Tamaño y vida	24 €
027-1	La célula viva (2 tomos)	48 €
031-X	Construcción del universo	24 €
039-5	Matemática y formas óptimas	24 €
046-8	Planeta azul, planeta verde	24 €
054-9	El legado de Einstein	24 €



GASTOS DE ENVÍO

(Añadir al importe del pedido)

	España	Otros países
1er ejemplar	2,00 €	4,00 €
Por cada ejemplar adicional	1,00 €	2,00 €

Para efectuar su pedido:

Teléfono: (34) 934 143 344

A través de nuestra Web:

www.investigacionyciencia.es

CATÁLOGO DE PRODUCTOS

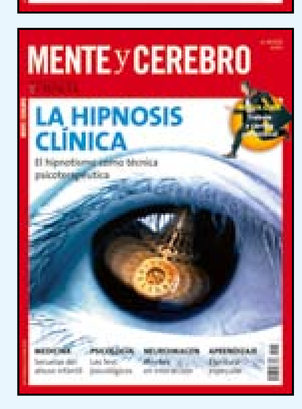
MENTE y CEREBRO

Precio por ejemplar: 6,50€

MyC 1: Conciencia y libre albedrío
MyC 2: Inteligencia y creatividad
MyC 3: Placer y amor
MyC 4: Esquizofrenia
MyC 5: Pensamiento y lenguaje
MyC 6: Origen del dolor
MyC 7: Varón o mujer: cuestión de simetría
MyC 8: Paradoja del samaritano
MyC 9: Niños hiperactivos
MyC 10: El efecto placebo
MyC 11: Creatividad
MyC 12: Neurología de la religión
MyC 13: Emociones musicales
MyC 14: Memoria autobiográfica
MyC 15: Aprendizaje con medios virtuales
MyC 16: Inteligencia emocional
MyC 17: Cuidados paliativos
MyC 18: Freud
MyC 19: Lenguaje corporal
MyC 20: Aprender a hablar
MyC 21: Pubertad
MyC 22: Las raíces de la violencia
MyC 23: El descubrimiento del otro
MyC 24: Psicología e inmigración
MyC 25: Pensamiento mágico
MyC 26: El cerebro adolescente
MyC 27: Psicograma del terror
MyC 28: Sibaritismo inteligente
MyC 29: Cerebro senescente
MyC 30: Toma de decisiones
MyC 31: Psicología de la gestación
MyC 32: Neuroética
MyC 33: Inapetencia sexual
MyC 34: Las emociones *
MyC 35: La verdad sobre la mentira
MyC 36: Psicología de la risa
MyC 37: Alucinaciones
MyC 38: Neuroeconomía
MyC 39: Psicología del éxito
MyC 40: El poder de la cultura
MyC 41: Dormir para aprender
MyC 42: Marcapasos cerebrales
MyC 43: Deconstrucción de la memoria
MyC 44: Luces y sombras de la neurodidáctica
MyC 45: Biología de la religión
MyC 46: ¡A jugar!
MyC 47: Neurobiología de la lectura
MyC 48: Redes sociales
MyC 49: Presiones extremas
MyC 50: Trabajo y felicidad
MyC 51: La percepción del tiempo
MyC 52: Claves de la motivación
MyC 53: Neuropsicología urbana
MyC 54: Naturaleza y psique
MyC 55: Neuropsicología del yo
MyC 56: Psiquiatría personalizada
MyC 57: Psicobiología de la obesidad
MyC 58: El poder del bebé
MyC 59: Las huellas del estrés
MyC 60: Evolución del pensamiento
MyC 61: TDAH
MyC 62: El legado de Freud
MyC 63: ¿Qué determina la inteligencia?
MyC 64: Superstición
MyC 65: Competición por el cerebro
MyC 66: Estudiar mejor
MyC 67: Hombre y mujer
MyC 68: La hipnosis clínica

(*) Disponible solo en formato digital





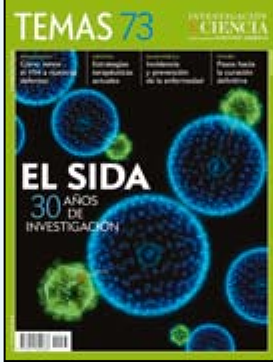


Precio por ejemplar: 6,90€

Cuadernos 1: El cerebro
Cuadernos 2: Emociones
Cuadernos 3: Ilusiones
Cuadernos 4: Las neuronas
Cuadernos 5: Personalidad, desarrollo y conducta social
Cuadernos 6: El mundo de los sentidos
Cuadernos 7: El sueño
Cuadernos 8: Neuroglía

TEMAS de INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

Precio por ejemplar: 6,50€











T-1: Grandes matemáticos *
T-2: El mundo de los insectos *
T-3: Construcción de un ser vivo *
T-4: Máquinas de cómputo
T-5: El lenguaje humano *
T-6: La ciencia de la luz
T-7: La vida de las estrellas
T-8: Volcanes
T-9: Núcleos atómicos y radiactividad
T-10: Misterios de la física cuántica *
T-11: Biología del envejecimiento *
T-12: La atmósfera
T-13: Presente y futuro de los transportes
T-14: Los recursos de las plantas
T-15: Sistemas solares
T-16: Calor y movimiento
T-17: Inteligencia viva
T-18: Epidemias
T-19: Los orígenes de la humanidad *
T-20: La superficie terrestre
T-21: Acústica musical
T-22: Trastornos mentales
T-23: Ideas del infinito
T-24: Agua
T-25: Las defensas del organismo
T-26: El clima
T-27: El color
T-28: La consciencia *
T-29: A través del microscopio
T-30: Dinosaurios
T-31: Fenómenos cuánticos
T-32: La conducta de los primates
T-33: Presente y futuro del cosmos
T-34: Semiconductores y superconductores
T-35: Biodiversidad
T-36: La información
T-37: Civilizaciones antiguas
T-38: Nueva genética
T-39: Los cinco sentidos
T-40: Einstein
T-41: Ciencia medieval
T-42: El corazón
T-43: Fronteras de la física
T-44: Evolución humana
T-45: Cambio climático
T-46: Memoria y aprendizaje
T-47: Estrellas y galaxias
T-48: Virus y bacterias
T-49: Desarrollo del cerebro, desarrollo de la mente
T-50: Newton
T-51: El tiempo *
T-52: El origen de la vida *
T-53: Planetas
T-54: Darwin
T-55: Riesgos naturales
T-56: Instinto sexual
T-57: El cerebro, hoy
T-58: Galileo y su legado
T-59: ¿Qué es un gen?
T-60: Física y aplicaciones del láser
T-61: Conservación de la biodiversidad
T-62: Alzheimer
T-63: Universo cuántico *
T-64: Lavoisier, la revolución química
T-65: Biología marina
T-66: La dieta humana: biología y cultura
T-67: Energía y sostenibilidad
T-68: La ciencia después de Alan Turing
T-69: La ciencia de la longevidad
T-70: Orígenes de la mente humana
T-71: Retos de la agricultura
T-72: Origen y evolución del universo
T-73: El sida
T-74: Taller y laboratorio
T-75: El futuro de la energía (I)
T-76: El futuro de la energía (II)
T-77: El universo matemático de Martin Gardner

(*) Disponible solo en formato digital

Cien años con MARTIN GARDNER

El genial autor de la columna «Juegos matemáticos» habría cumplido este mes cien años. Su obra aún inspira a profesionales y amantes de las matemáticas recreativas

Colm Mulcahy y Dana Richards

Al igual que un buen juego de magia, un acertijo matemático bien planteado puede inspirar admiración, revelar verdades profundas y sugerir preguntas de gran calado. Al menos, así pensaba Martin Gardner. Su nombre es sinónimo de la legendaria columna «Juegos matemáticos» que durante un cuarto de siglo escribió para *Scientific American* [sus artículos fueron publicados en Investigación y Ciencia a partir de octubre de 1976]. Gardner, que este mes habría cumplido cien años, maravillaba a sus lectores número tras número con una cuestión matemática sorprendente presentada con la habilidad de un mago. Ello le granjeó un sinnúmero de seguidores en todo el mundo. Personas de toda condición, desde celebridades hasta perfectos desconocidos, han citado la columna de Gardner como una de las razones para dedicarse profesionalmente a las matemáticas o campos afines.

EN SÍNTESIS

Martin Gardner escribió durante veinticinco años la columna «Juegos matemáticos» de *Scientific American* (sus artículos fueron publicados en Investigación y Ciencia a partir de 1976). Este mes, el genial divulgador habría cumplido cien años.

Gracias a un formidable intelecto, Gardner logró hacer accesibles al gran público todo tipo de cuestiones matemáticas de primer orden, como la criptografía RSA, el juego de la vida, los fractales o los embaldosamientos de Penrose, entre otras.

Generaciones de matemáticos profesionales y aficionados han reconocido haberse inspirado en las columnas de Gardner. Durante años, comunidades enteras de seguidores se han dedicado a desarrollar los temas tratados en ellas.

Aun después de su muerte, sus admiradores siguen reuniéndose y generando nuevos resultados. Devotos de todas las edades le rinden homenaje periódicamente en los encuentros Celebration of Mind o en los selectos congresos bienales Gathering 4 Gardner.

TIM O'BRIEN, SEGÚN REFERENCIA DE COLM MULCAHY




Colm Mulcahy es profesor de matemáticas en la Universidad Spelman y autor de numerosas publicaciones sobre juegos de magia matemática con naipes.

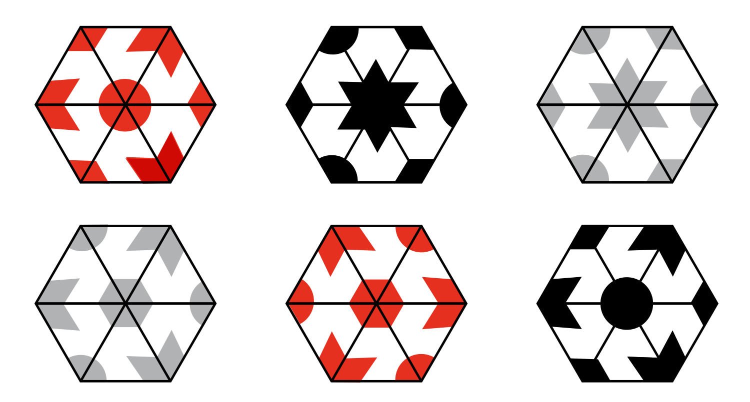
Dana Richards enseña computación en la Universidad George Mason y es autor de una biografía de Martin Gardner de próxima aparición. Ambos conocieron personalmente a Gardner y forman parte del comité del centenario de la Fundación Gathering 4 Gardner.

Gardner fue un hombre modesto. Nunca buscó premios ni persiguió la fama. A pesar de ello, su legado escrito —unos cien libros, los cuales destilan una monumental cultura que tendió puentes entre las ciencias y las humanidades— acabaría valiéndole la atención y el respeto de numerosas personalidades. El científico cognitivo y ganador del premio Pulitzer Douglas Hofstadter lo describió como «uno de los mayores intelectos que este país [EE.UU.] ha producido en este siglo». El paleontólogo Stephen Jay Gould vio en Gardner «el faro más brillante en la defensa de la racionalidad y la buena ciencia en contra del misticismo y el antiintelectualismo que nos rodea». Y el lingüista Noam Chomsky calificó sus contribuciones a la cultura contemporánea como «únicas en su alcance, agudeza y entendimiento de las preguntas difíciles que realmente importan».

Aunque Gardner dejó de publicar su sección a principios de los años ochenta, su notable influencia perdura aún hoy. Escribió libros y reseñas hasta su muerte, en 2010, y sus admiradores abarcan ya varias generaciones. Sus lectores continúan celebrando encuentros de homenaje a Gardner y sus juegos matemáticos, e incluso generan nuevos resultados. Puede que la mejor manera de valorar sus revolucionarias columnas sea releerlas —o volcarse en ellas por primera vez, según sea el caso—. Tal vez el tributo que les rendimos en las líneas que siguen anime a una nueva generación a entender por qué las matemáticas recreativas siguen siendo importantes.

DE LA LÓGICA A LOS HEXAFLEXÁGONOS

Gardner nunca fue un matemático en el sentido tradicional. Estudió filosofía en la Universidad de Chicago durante los años treinta y, aunque destacó en lógica, hizo caso omiso de las matemáticas (si bien asistió en calidad de oyente a un curso titulado «Análisis matemático elemental»). Era, sin embargo, buen conocedor de los rompecabezas matemáticos. Su padre, geólogo de profesión, le había dado a conocer la obra de Sam Loyd y Henry Ernest Dudeney, dos grandes creadores de acertijos matemáticos de finales del siglo XIX y principios del XX. Desde los quince años, Gardner publicaba artículos en revistas de magia, donde a menudo exploraba la conexión entre ilusionismo y topología, la rama de las matemáticas que analiza las propiedades de una figura que permanecen invariantes cuando esta se deforma, siempre que no se rompa. Por ejemplo, una taza de café y una rosquilla resultan topológicamente idénticas, ya que ambas constituyen superficies suaves con un solo agujero.



AUNQUE MUY DIFERENTES ENTRE SÍ, estas seis figuras pueden obtenerse a partir de la misma tira de papel decorado. Para ello, la cinta original debe plegarse hasta adoptar primero la forma de una estructura hexagonal plana llamada hexahexaflexágono y, después, retorcerse y volverse a aplanar varias veces. Gardner mostró cómo hacerlo en un artículo de *Scientific American* de diciembre de 1956.

En 1948 se mudó a Nueva York, donde entabló amistad con Jekuthiel Ginsburg, profesor de matemáticas de la Universidad Yeshiva y editor de *Scripta Mathematica*, una revista trimestral de divulgación matemática. Gardner escribió en ella varios artículos y, pasado cierto tiempo, pareció quedar atrapado por el siguiente razonamiento de Ginsburg: «No hace falta ser pintor para disfrutar del arte ni músico para apreciar la buena música. Queremos demostrar que nadie tiene que ser un matemático profesional para disfrutar de las formas y figuras matemáticas e incluso de algunas ideas abstractas».

Gardner escribió su primer artículo para *Scientific American* en 1952. Versaba sobre máquinas capaces de resolver problemas básicos de lógica. Los editores Dennis Flanagan y Gerard Piel, que llevaban varios años al frente de la revista, se mostraron ansiosos por publicar más artículos de matemáticas, un interés que se acrecentó después de que su colega James Newman escribiera en 1956 un sorprendente superventas titulado *The world of mathematics*. Ese mismo año, Gardner les envió un artículo sobre hexaflexágonos, piezas de papiroflexia con curiosas propiedades que magos y topólogos estaban comenzando a explorar. El artículo fue aceptado con rapidez. Antes incluso de que el número llegase a los kioscos, los editores propusieron a Gardner escribir una columna mensual con el mismo estilo.

Aunque las primeras publicaciones de Gardner fueron bastante elementales, su profundidad comenzó a aumentar a medida que lo hacían sus conocimientos y el de sus lectores. Gardner creó, en cierto sentido, su propia red social, si bien esta funcionaba a la velocidad que permitía el servicio de correos. Ese intercambio de información con gente que, de otro modo, habría trabajado sola propició nuevas investigaciones y hallazgos. Desde sus días en la universidad, Gardner mantuvo meticulosamente organizada una extensa colección de archivos. Su red le permitió ampliarla y hacerse con un amplio círculo de colaboradores ávidos de aportar ideas. Prácticamente cualquier persona que le escribiese recibía una prolija respuesta, casi como si hubiese consultado uno de los motores de búsqueda modernos. Entre sus corresponsales figuraron matemáticos como John Horton Conway y Persi Diaconis, artistas como M. C. Escher y Salvador Dalí, el ilusionista y crítico de las pseudociencias James Randi o el escritor Isaac Asimov.

Semejante variedad de alianzas reflejaba lo ecléctico de sus propios intereses: literatura, prestidigitación, racionalismo, física, ciencia ficción, filosofía, teología... Gardner fue un erudito en una época de especialistas. Sus columnas solían establecer una conexión con las humanidades, lo que ayudó a muchos lectores a relacionar ideas que, de lo contrario, habrían pasado por alto. En

un artículo sobre «La nada», por ejemplo, Gardner no se limitó a hablar del número cero y el conjunto vacío, sino que exploró el concepto de *nada* en historia, literatura y filosofía. Otros lectores acudieron en bandada a sus artículos gracias a sus geniales dotes narrativas. Rara vez basaba sus trabajos en un solo resultado; en su lugar, esperaba hasta tener material suficiente para entretejer una historia rica en ideas y líneas de investigación futuras. A menudo pasaba una veintena de días investigando y escribiendo, convencido de que, si él había necesitado esforzarse para entender algo, se hallaba en mejor posición que un experto para explicarlo al gran público.

Gardner traducía las matemáticas con tanto acierto que sus columnas incitaban a los lectores a continuar investigando. Valga como ejemplo el caso de Marjorie Rice, un ama de casa que, sin más estudios que el bachillerato, halló nuevas formas de rellenar el plano con pentágonos gracias a lo aprendido en una columna de Gardner. Tras comunicar sus resultados al autor, este se los envió a la matemática Doris Schattschneider para que los verificase. Las columnas de Gardner espolearon tal cantidad de descubrimientos que resulta imposible enumerarlos todos aquí. En su lugar, nos centraremos en los cinco artículos que, según reveló el propio Gardner en 1993, suscitaron mayor respuesta. Estos trataron, respectivamente, sobre los poliominós de Golomb, el juego de la vida de Conway, los embaldosamientos de Penrose, la criptografía RSA y la paradoja de Newcomb. [Excepto el de la paradoja de Newcomb, todos estos artículos aparecen recopilados en «El universo matemáticos de Martin Gardner», Temas de Investigación y Ciencia n.º 77.]

POLIOMINÓS Y VIDA

La gran popularidad que alcanzaron algunos de esos temas probablemente se debiese a lo fácil que resultaba experimentar con ellos a partir de elementos comunes, como tableros de ajedrez, cerillas, naipes o trozos de papel. Tal fue sin duda el caso cuando, en mayo de 1957, Gardner popularizó el trabajo de Solomon W. Golomb sobre las propiedades de los poliominós, figuras compuestas por múltiples cuadrados idénticos. Un dominó es un poliominó de dos cuadrados, un triominó se encuentra formado por tres, etcétera. Estas figuras aparecen una y otra vez en todo tipo de embaldosamientos, problemas de lógica y de rompecabezas populares, entre los que cabe contar algunos videojuegos modernos, como el Tetris. Tales formas no eran nuevas en las matemáticas recreativas, pero, tal y como apuntara Gardner, fue Golomb quien llevó su estudio un paso más allá al formular teoremas sobre qué disposiciones eran posibles y cuáles no.

Algunos poliominós aparecían también en el juego de la vida, un modelo dinámico concebido por Conway y popularizado por Gardner en su columna de octubre de 1970. En él, una serie de «células» (entradas de una matriz) están etiquetadas como «vivas», en cuyo caso pueden procrear, o «muertas». Ese estado cambia de acuerdo con una serie de reglas simples. Por ejemplo, si una célula viva tiene entre sus vecinas a dos o tres células vivas, sobrevivirá; sin embargo, si el número de células vivas que la rodean es cero, una o más de tres, morirá. Cada «juego» comienza con una configuración dada de células vivas, la cual evolucionará de acuerdo con dichas reglas. El modelo de Conway nació en el contexto de un campo de investigación incipiente que buscaba simular sistemas complejos mediante autómatas celulares (disposiciones de celdas sujetas a ciertas reglas). El gran acierto de Conway consistió en diseñar un autómata simple de dos estados que, sin embargo, exhibía un comportamiento complejo y una dinámica evolutiva.

TIPOS DE ACERTIJOS

Póngase a prueba

Los acertijos lógicos y matemáticos pueden clasificarse en varias categorías según su dificultad y la clase de destrezas que exigen por parte de quien se proponga resolverlos. A continuación presentamos varios ejemplos, algunos de ellos clásicos.

Ciertos problemas requieren poco más que razonamiento básico. Considere, por ejemplo, la siguiente situación. En la planta baja de un edificio hay tres interruptores con dos posiciones, «encendido» y «apagado». Solo uno de ellos enciende una bombilla situada en el tercer piso; los otros dos no están conectados a nada. Usted puede accionar los interruptores tantas veces como quiera y dejarlos en el estado que desee. Después, deberá subir al tercer piso y deducir, a partir del estado de la bombilla, cuál es el interruptor que funciona. Solo se le permite un intento.

Los criptoaritmos revisten algo más de dificultad. En ellos, cada letra representa una única cifra. ¿Qué correspondencia entre letras y dígitos numéricos hace que la suma de la derecha sea correcta?

```
   SEVEN
   SEVEN
   SEVEN
   SEVEN
   SEVEN
   SEVEN
 + SEVEN
 -------
  FORTY9
```

La capacidad para visualizar figuras resulta esencial en los problemas geométricos. Imagine una pirámide de base cuadrada y cuyos lados son triángulos equiláteros. Junto a ella tenemos un tetraedro de caras idénticas a los lados de la pirámide. Si unimos el tetraedro a la pirámide por una de sus caras triangulares, ¿cuántos lados tendrá el poliedro resultante? ¡No son siete!

Algunos acertijos exigen derivar demostraciones lógicas. Por «isógonos en progresión» se conoce a cierta clase de polígonos en los que dos lados adyacentes forman siempre 90 grados y cuyas aristas tienen longitud creciente: 1, 2, 3, 4, etcétera. Aquí reproducimos el isógono más simple, con lados de longitudes comprendidas entre 1 y 8. Se trata del único isógono conocido con el que se puede embaldosar el plano. Sin embargo, existen otros isógonos. ¿Podría demostrar que, en todos los casos, el número de lados ha de ser múltiplo de 8?

El ajedrez forma parte de muchos acertijos clásicos. Imagine tres damas blancas y cinco negras en un tablero de 5 × 5 escaques. ¿Sabría colocarlas de tal manera que ninguna dama ataque a ninguna otra del color opuesto? Si excluimos rotaciones y reflexiones, solo existe una solución.

UN PROBLEMA ABIERTO

La paradoja de Newcomb

Tras leer sobre la paradoja de Newcomb en un artículo escrito en 1969 por el filósofo Robert Nozick, Martin Gardner la convirtió en protagonista de su columna en julio de 1973 y marzo de 1974. Ideado por el físico teórico William Newcomb y muy debatido en círculos filosóficos, se trata de un experimento mental concerniente a los misterios de la determinación y el libre albedrío.

Un jugador se enfrenta a un oráculo: una entidad con poderes psíquicos, alienígena o semidivina que, de alguna manera, se encuentra capacitada para predecir las acciones del jugador. A este se le presentan dos cajas. La primera, o caja A, contiene mil dólares. La caja B, en cambio, puede contener un millón de dólares o estar vacía. El jugador debe elegir entre dos opciones: tomar ambas cajas o elegir solo la caja B. Antes de comenzar el juego, el oráculo anticipará su elección. Si vaticina que el jugador escogerá solo la caja B, está contendrá un millón de dólares; si, por el contrario, augura que el participante tomará ambas cajas, la caja B estará vacía. El jugador conoce estas reglas, pero ignora las predicciones del oráculo.

La paradoja surge al analizar qué estrategia maximizará las ganancias. Puede argumentarse que, con independencia de cuál sea la predicción del oráculo, tomar ambas cajas siempre reportará más dinero que elegir solo la caja B. Supongamos que el oráculo vaticina que el jugador elegirá las dos cajas. Si este se decide por ambas, obtendrá mil dólares; sin embargo, si se limita a tomar la caja B, se irá con las manos vacías. Por otro lado, si el oráculo vaticina que el jugador solo escogerá la caja B, elegir ambas cajas le asegurará 1.001.000 dólares, mientras que quedarse solo con la B le reportará algo menos (*véase la tabla*).

No obstante, otro razonamiento lleva a pensar que las máximas ganancias se obtienen al elegir únicamente la caja B. Este se basa en el hecho de que, dado que el oráculo es infalible —o casi—, el jugador puede ignorar aquellos casos en los que sus acciones difieren de lo predicho por aquel. En la práctica, por tanto, las dos únicas opciones consisten en elegir ambas cajas y llevarse mil dólares o tomar solo la caja B y ganar un millón.

Gardner recibió una riada de comentarios de todo tipo. Hasta hoy, sin embargo, no existe un acuerdo unánime sobre la estrategia ganadora. En su ensayo original, Nozick escribió: «Casi todo el mundo tiene meridianamente claro qué debería hacerse. La dificultad reside en que las opiniones parecen dividirse por igual entre ambas opciones, y cada uno de los bandos se halla convencido de que el otro es simplemente necio».

PREDICCIÓN DEL ORÁCULO	DECISIÓN DEL JUGADOR	GANANCIAS
A y B	A y B	1000 $
A y B	Solo B	0 $
Solo B	A y B	1.001.000 $
Solo B	Solo B	1.000.000 $

La columna de Gardner convirtió el juego de Conway en una especie de objeto de culto. «Matemáticos de todo el mundo con acceso a un ordenador comenzaron a escribir programas para el juego», recordaba Gardner. Muy pronto, también sus lectores lograron algunos hallazgos sorprendentes. Los matemáticos saben muy bien que una breve lista de axiomas puede conducir a verdades profundas; la comunidad a la que congregó el juego de la vida, sin embargo, lo experimentó de primera mano. El modelo de Conway sigue siendo objeto de estudio. En mayo de 2010 se anunció el descubrimiento de un nuevo patrón de autoconstrucción, apodado Géminis, el cual se copia a sí mismo, destruye la forma progenitora y avanza en sentido oblicuo. Y en noviembre de 2013 se creó el primer autorreplicador; es decir, la primera configuración capaz de producir clones de sí misma.

MOSAICOS Y CONTRASEÑAS

Conway también estudió los embaldosamientos de Penrose, así llamados en honor al físico matemático Roger Penrose. Estos inspiraron otra exitosa columna de Gardner, protagonizada por teselas de dos tipos: «cometas» y «dardos». La particularidad de estas formas reside en que, con ellas, puede cubrirse un plano infinito sin dejar huecos y satisfaciendo, a la vez, una curiosa propiedad: el mosaico resultante es aperiódico.

Las baldosas a las que estamos habituados (cuadrados, triángulos, hexágonos) rellenan el plano siguiendo un patrón que necesariamente se repite de manera periódica. En otras palabras, existen infinitos lugares en los que podríamos colocarnos y desde donde siempre veríamos la misma disposición de baldosas bajo nuestros pies. Con dardos y cometas, sin embargo —así como con otras combinaciones de dos o más teselas de Penrose— resulta posible cubrir un plano infinito sin que nunca se repita el mismo patrón. Los mosaicos resultantes son de tal belleza que merecieron la portada de *Scientific American* en enero de 1977 [Investigación y Ciencia, marzo de 1977].

Desde entonces, las investigaciones sobre los embaldosamientos de Penrose han dado lugar a nuevos descubrimientos. Por ejemplo, los mosaicos resultantes son autosemejantes, una propiedad de la que también gozan los fractales (hoy populares, su fama se debe en parte a una de las columnas de Gardner [Investigación y Ciencia, febrero de 1977]). Los embaldosamientos de Penrose propiciaron, además, el hallazgo de los cuasicristales, sólidos de estructura ordenada pero aperiódica. Nadie se mostró tan complacido por dicha conexión como Gardner, quien los consideraba un magnífico ejemplo de «cómo un descubrimiento matemático, realizado sin el menor indicio de sus aplicaciones, puede resultar familiar desde hace largo tiempo para la Madre Naturaleza».

Poco después [Investigación y Ciencia, octubre de 1977] Gardner anticipó otro desarrollo moderno: el uso del correo electrónico, el cual vaticinó que llegaría «en unas décadas». Dicha predicción encabezaba la columna que presentó al mundo la criptografía RSA: un sistema de cifrado de clave pública basado en «funciones trampa», aquellas que resultan muy fáciles de calcular en un sentido, pero no en el contrario. Tales sistemas criptográficos no eran desconocidos, pero los informáticos Ron Rivest, Adi Shamir y Leonard Adleman (iniciales de RSA), introdujeron una nueva clase de función trampa basada en el empleo de números primos muy grandes. La seguridad del cifrado RSA se debe a la dificultad que reviste factorizar el producto de dos números primos suficientemente grandes.

Antes de publicar su resultado en una revista técnica, Rivest, Shamir y Adleman escribieron a Gardner para que popularizase

su hallazgo. Gardner comprendió la importancia del descubrimiento y escribió su artículo con una rapidez inusual. En ella retaba a sus lectores a descifrar un mensaje que requería factorizar un número de 129 dígitos, tarea imposible en aquella época. Gardner encabezó sabiamente la columna con una cita de Edgar Allan Poe: «Puede afirmarse rotundamente que el ingenio humano es incapaz de preparar una clave que el ingenio humano no pueda resolver». Diecisiete años más tarde, un gran equipo de colaboradores compuesto por más de 600 voluntarios y 1600 ordenadores rompió el código. El mensaje secreto decía: «Las palabras mágicas son quebrantahuesos quisquilloso». Los retos sobre cifrados RSA continuaron hasta 2007.

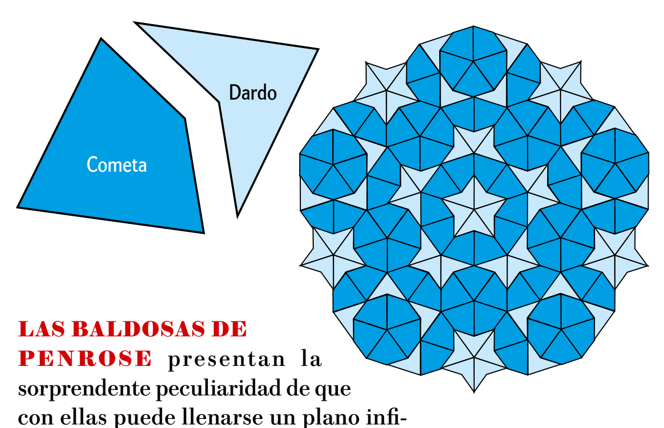
DESPUÉS DE GARDNER

La capacidad de Gardner para inspirar a otros residía en parte en su sentido del humor. En su columna de abril de 1975 (mes en el que se celebra el día de los inocentes en numerosos países) presentó «seis sensacionales descubrimientos que, por una u otra razón, han pasado inadvertidos». Todos eran tan plausibles como falsos. Por ejemplo, aseguraba que el inodoro había sido inventado por Leonardo da Vinci. A pesar de sus alusiones a una tal «Sra. Cabeza de Chorlito» y a cierto «rotor Estafa» activado con energía psíquica, cientos de lectores no entendieron la broma y enviaron a Gardner animadas cartas.

En 1980, Gardner abandonó la columna para centrarse en otros proyectos literarios. La revista nombró como sucesor a Douglas Hofstadter, quien tituló su sección «Temas metamágicos» (*Metamagical Themas*, un anagrama de *Mathematical Games*). Escribió 25 artículos, muchos de los cuales abordaron la inteligencia artificial, su área de especialidad. Le siguió A. K. Dewdney, autor durante siete años de la columna «Juegos de ordenador». Durante la década siguiente, las matemáticas recreativas quedaron a cargo de Ian Stewart, quien una vez reconoció: «Martin Gardner era irremplazable. Lo que sí intentamos hacer fue imitar el estilo de la columna: presentar cuestiones matemáticas interesantes de un modo lúdico».

Durante los dos últimos decenios, el espíritu de «Juegos matemáticos» ha continuado vivo en los encuentros bienales Gathering 4 Gardner, a los que solo puede asistirse por invitación y en los que matemáticos, magos y creadores de acertijos comparten lo que desearían seguir compartiendo a través de la columna. El propio Gardner acudió a las dos primeras reuniones. En los últimos años han participado viejos amigos, como Golomb, Conway, Elwin Berlekamp, Richard Guy y Ronald Graham; genios incipientes, como el informático Erik Demaine y la creadora de vídeos de inspiración matemática Vi Hart; o adolescentes talentosos, como Neil Bickford, Julian Hunts o Ethan Brown. Desde la muerte de Gardner, acaecida en 2010, cada mes de octubre tienen lugar en todo el mundo los encuentros Celebration of Mind, de asistencia y organización libres.

Aunque Gardner ya no esté con nosotros, no faltan razones para inspirarse en su obra y seguir abogando por la matemática recreativa. Como hemos recordado aquí, los acertijos matemáticos han conducido a menudo a importantes descubrimientos. Prácticamente todas las contribuciones de Gardner generaron comunidades de entusiastas y especialistas. Buena parte de los temas que trató en sus columnas podrían inspirar hoy libros enteros. Además, reflexionar sobre un problema desde una perspectiva matemática puede llegar a resultar tremendamente útil, debido a su claridad y rigor. Gardner nunca concibió la matemática recreativa como un conjunto de simples acertijos, sino como una puerta a un mundo mucho más rico.



LAS BALDOSAS DE PENROSE presentan la sorprendente peculiaridad de que con ellas puede llenarse un plano infinito sin dejar huecos y de manera aperiódica; es decir, de modo que la configuración inicial nunca se repita exactamente. Para lograrlo, las baldosas deben encajarse siguiendo ciertas reglas. Gardner, que escribió sobre estos mosaicos en 1977, bautizó el patrón mostrado aquí con el nombre de «estrella infinita».

En su último artículo para *Scientific American*, de carácter retrospectivo [«Un cuarto de siglo de matemáticas recreativas», Investigación y Ciencia, octubre de 1998], Gardner escribió: «La divisoria entre la matemática para entretenimiento y la matemática seria es difusa. [...] Durante 40 años me he esforzado por convencer a los educadores de la necesidad de incorporar las matemáticas recreativas en los programas. Introducidas con regularidad, podrían servir para interesar a los niños y los adolescentes en las maravillas de las matemáticas».

Hoy Internet alberga todo tipo de aplicaciones, tutoriales y blogs relacionados con las matemáticas, y las redes sociales conectan a aficionados con intereses comunes mucho más rápido de lo que Gardner pudo hacer jamás. Sin embargo, esa velocidad tal vez adolezca de sus propios inconvenientes. Internet es perfecto para suscitar en el usuario una rápida reacción del tipo «¡Interesante!». Sin embargo, los momentos *¡Ajá!*, los verdaderamente reveladores, solo llegan tras reflexionar con detenimiento. En nuestra opinión, buena parte del éxito de las columnas de Gardner se debió a que tanto él como sus lectores se tomaban el tiempo necesario para intercambiar ideas detalladas y meditar las respuestas. Solo el futuro dirá si, en una época como la actual, mucho menos paciente, una nueva comunidad recogerá el testigo de Gardner y empujará a las generaciones venideras hacia nuevas ideas y descubrimientos.

PARA SABER MÁS

Fundación Gathering 4 Gardner: **http://gathering4gardner.org**

Página web sobre Martin Gardner: **www.martin-gardner.org**

Encuentros Celebration of Mind: **www.celebrationofmind.org**

A tribute to Martin Gardner, 1914-2010. Informes de ScientificAmerican.com, 25 de mayo de 2010: **www.scientificamerican.com/report/martin-gardner-1914-2010**

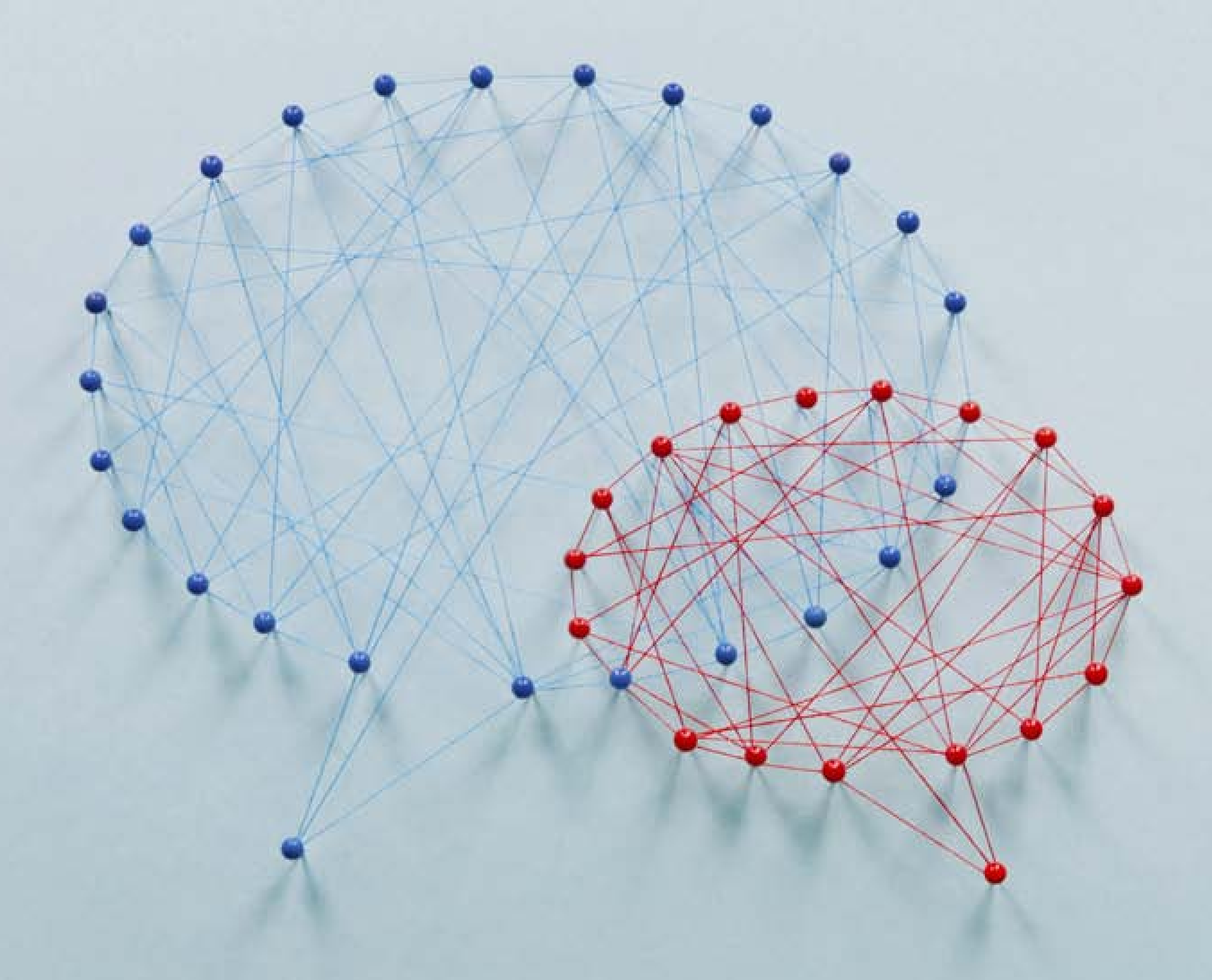
Flexagon but not forgotten: Celebrating Martin Gardner's birthday. Evelyn Lamb en *Observations*, blog de los editores de *Scientific American*, 19 de octubre de 2012: blogs.scientificamerican.com/observations/2012/10/19/flexagon-but-not-forgotten

The great explicator. Brian Hayes en *Scientific American*, octubre de 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

Un cuarto de siglo de matemáticas recreativas. Martin Gardner, octubre de 1998.

El universo matemágico de Martin Gardner. Colección *Temas de IyC* n.º 77, 2014 (*incluye el artículo anterior*).

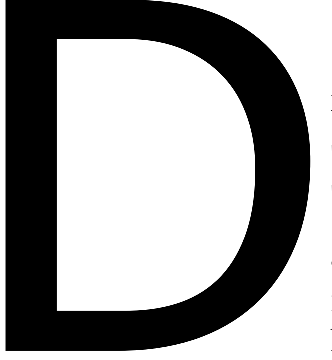


CIENCIA Y SOCIEDAD

Biología sintética y ciencias sociales, un diálogo difícil

¿Qué impacto tendrá la biología sintética en la sociedad? ¿Cómo evitar sus desviaciones? Las ciencias sociales podrían aportar un enfoque decisivo si no se las relegase a una función inapropiada de mediador

Pierre-Benoît Joly y Benjamin Raimbault



ESDE COMIENZOS DE LOS AÑOS DOS MIL, LA BIOLOGÍA sintética es una área de investigación en pleno desarrollo. Por un lado, se alimenta de importantes ambiciones teóricas, ya que consiste en la aplicación a la biología de los principios de la ingeniería. Por otro, al anunciarse como la nueva revolución industrial, reivindica un gran potencial de aplicaciones y, por consiguiente, profundos cambios económicos y sociales, ya que sus aplicaciones alcanzan sectores tan diversos como el de la salud, el agroalimentario, el ambiental o la producción de energía. En la práctica, si ciertos discursos sugieren que la biología sintética será el cuerno de la abundancia de principios de siglo XXI, muy pocas aplicaciones están ya disponibles, con la excepción de algunos casos emblemáticos como la semisíntesis de la artemisinina, un medicamento contra la malaria que ya produce en grandes cantidades Sanofi.

Sin embargo, la biología sintética alimenta ya varios debates en la sociedad. A raíz de la recomendación de la Organización Mundial de la Salud de utilizar combinaciones terapéuticas a base de artemisinina, miles de pequeños agricultores asiáticos y africanos han desarrollado el cultivo de la planta que la produce de forma natural, el ajenjo dulce (*Artemisia annua*). En 2009, después de un período en el que se alternaban sobreproducción y subproducción de artemisinina natural, surgió una iniciativa de planificación a escala mundial de fármacos basados en artemisinina, lo que permitió consolidar el sector y responder a sus necesidades. Producida por el mismo precio a partir de 2013, la síntesis de la artemisinina sintética está compitiendo con los pequeños agricultores y desbaratando un mercado aún frágil sin que constituya por ello un progreso médico real. ¿Cómo podemos, pues, asegurarnos de que las aplicaciones de la biología sintética estarán en consonancia con las necesidades sociales y ambientales, y limitar sus efectos negativos?

Una de las principales novedades de la biología sintética fue querer anticipar, a través de una colaboración sistemática con las ciencias sociales, las consecuencias de sus futuras aplicaciones para la sociedad. Se han desarrollado varias estrategias en esta dirección, pero todas tienen sus limitaciones. ¿Cuáles son y cómo superarlas? Esto es lo que vamos a examinar.

En octubre de 2011, el *New York Times* publicó un artículo sobre el conflicto entre el antropólogo estadounidense Paul Rabinow y Jay Keasling, director de SynBERC, centro de investigación puntero en biología sintética. Financiado por la Fundación Nacional para la Ciencia de los EE.UU. (NSF), el SynBERC reúne a las instituciones académicas de aquel país más involucradas en la biología sintética; Rabinow se ocupaba de los aspectos éticos y de la bioseguridad. Cuando su trabajo fue considerado demasiado descriptivo y bastante inútil en la evaluación del proyecto de la NSF en 2010, Rabinow fue destituido de su cargo y reemplazado por Drew Endy, experto en ingeniería biológica. Se produjo entonces una fuerte tensión: Rabinow argumentó que se ignoraron sus recomendaciones para mejorar la seguridad del proyecto y que él no quería seguir avalando a unos investigadores con tan poco sentido de la responsabilidad. Keasling replicó que Rabinow no había hecho el trabajo que se esperaba de él, que no lo haría y que los 700.000 dólares destinados a la línea de investigación «La práctica humana» fueron mal utilizados.

Este conflicto emblemático ofrece un punto de partida interesante para el análisis de la colaboración entre la biología sintética y las ciencias sociales, y para inscribir dicho análisis en el contexto más amplio de la interacción interdisciplinaria alrededor de la ciencia y las técnicas emergentes.

Cuando se puso en marcha en 2006, dicha colaboración se consideró ejemplar y se benefició de las mejores condiciones. Rabinow, profesor de antropología en Berkeley, es un investigador de renombre mundial, especializado en las ciencias de la vida y la biotecnología. Entró en SynBERC para participar en un programa científico original dividido en cuatro líneas de investigación, una de las cuales, «La práctica humana», estaba dedicada a las ciencias sociales. Si bien el presupuesto era mo-

EN SÍNTESIS

Para anticipar las consecuencias sociales de la biología sintética, los biólogos han desarrollado colaboraciones con investigadores en ciencias sociales.

Se han utilizado varios enfoques, pero han surgido dificultades.

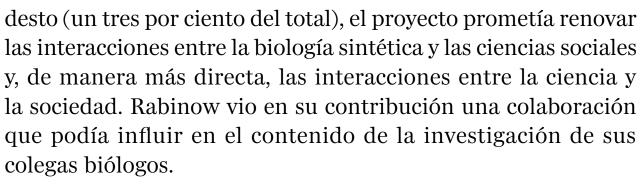
Las ciencias sociales tienen una función, pero no es la de contrarrestar la contestación ni la de ser portavoz de la sociedad.

Es necesario aclarar la hoja de ruta de la investigación y las cuestiones de fondo sobre la biología sintética y su gobernanza.

THINKSTOCK/POGONICI

Pierre-Benoit Joly es director de investigación de la unidad Ciencia en Sociedad (SenS) del Instituto Nacional de Ciencias Agronómicas de Francia en Champs sur Marne. Dirige el Instituto de la Región Parisina de Investigación, Innovación, Sociedad y el Laboratorio de Excelencia Ciencia, Innovación y Técnicas en Sociedad, de la Universidad Paris Este.

Benjamin Raimbault es ingeniero agrónomo y doctorando en sociología en la unidad SenS.



desto (un tres por ciento del total), el proyecto prometía renovar las interacciones entre la biología sintética y las ciencias sociales y, de manera más directa, las interacciones entre la ciencia y la sociedad. Rabinow vio en su contribución una colaboración que podía influir en el contenido de la investigación de sus colegas biólogos.

Para Rabinow, esa iniciativa era la tercera y última generación de las relaciones interdisciplinarias en el ámbito de la ciencia y las técnicas emergentes. Una primera forma de contribución de las ciencias sociales, el «modo 1», data del programa de secuenciación del genoma humano a finales de los años ochenta. Conscientes de las implicaciones éticas, sociales, políticas y económicas de dicha investigación, las autoridades públicas exigieron que aquel gran programa incluyera un componente de investigación llamado ELSI («Implicaciones éticas, legales y sociales», en inglés) para comprender mejor dichas implicaciones. Desde entonces, la mayor parte de los grandes programas cientificotécnicos incluyen un componente de este tipo, lo que representa generalmente del tres al cinco por ciento del presupuesto. Se trata, por tanto, de producir un conocimiento destinado a anticipar mejor las consecuencias de las aplicaciones de investigación con el fin de evitar sus efectos negativos.

El «Modo 2» se produjo en respuesta a la polémica en relación a la ciencia y la tecnología en la década de 2000, en particular con relación a los organismos transgénicos. Las principales controversias públicas se vieron entonces como el resultado de una falta de confianza en las instituciones científicas, un defecto que podría corregirse con una mayor apertura a las partes interesadas y a la sociedad civil. Las ciencias sociales se consideraron entonces por su capacidad de crear espacios para el diálogo y por su competencia para definir las condiciones y procedimientos de una democracia técnica. La consulta «a la sociedad» antes de la producción de conocimiento permite orientar la investigación hacia objetivos socialmente deseables, evitando así bloqueos asociados a una aceptación problemática de las invenciones impuestas por la investigación.

El «modo 3», propuesto por Rabinow y otros a mediados del decenio pasado, tiene como objetivo superar las limitaciones de los dos anteriores. Comparte con el «modo 2» la idea de que las ciencias sociales deben contribuir a una mejor orientación de las exploraciones antes de la propia investigación —y no posteriormente, con la regulación de las invenciones y la construcción de la aceptación de la novedad—. Pero Rabinow hace hincapié en un doble límite.

En el plano cognitivo, al principio las partes que intervienen o se hallan involucradas no tienen, por definición, ninguna experiencia de una técnica emergente y, por tanto, carecen de los recursos cognitivos para intervenir. En el plano político, la identificación de los actores afectados por los avances científicos no es posible en la fase de emergencia; por tanto, es necesario incluir a todos aquellos que desean debatir, lo que plantea la cuestión de la representatividad de los participantes. Así, mientras que se espera que estos espacios de debate fomenten el diálogo entre la ciencia y la sociedad, a menudo son fuertemente criticados y su legitimidad cuestionada.

Frente a estas limitaciones, el «modo 3» pretende desarrollar un espacio de problematización y de encuesta pública para trabajar en la ética del futuro cercano de la biología sintética. Ello requiere un esfuerzo de colaboración que reúne a investigadores de las ciencias sociales y a biólogos en torno a conceptos y a prácticas aún balbuceantes de la nueva disciplina. Aunque desde finales de los años setenta los investigadores en ciencias sociales han sido acogidos en laboratorios de ciencias «duras», la originalidad del programa de Rabinow consiste en considerarlos



COLABORACIÓN MULTIDISCIPLINAR. *Striga* es un género de planta herbácea que parasita los cultivos de arroz, sorgo, judía de careta o maíz (*fotografía*), sobre todo en África. En el Colegio Imperial de Londres, Travis Bayer y sus colaboradores se interesaron por la lucha contra esta plaga. Con la ayuda de dos investigadores en ciencias sociales embarcados en el proyecto, viajaron a Zimbabue para interaccionar con los agricultores y entender sus necesidades: se trata de pequeños productores sin medios para comprar los tratamientos. Los biólogos desarrollaron entonces una levadura que produce una molécula que causa la germinación anticipada de *Striga*, antes de la siembra, lo que provoca su muerte. Ahora hay que hacer viable el proyecto y captar inversores.

USDA APHIS PPO ARCHIVE, BUGWOOD.ORG

no ya como meros observadores, sino como colaboradores. Se convierten en «investigadores integrados» que participan en la orientación de la investigación antes del inicio de la misma. Puede tratarse de explicitar los juicios de valor implícitos que orientan las opciones de investigación o de fomentar una mayor apertura en estas opciones de la investigación. También se trata de trabajar con los biólogos no solo sobre aspectos éticos, sino también ontológicos, metafísicos, sociales y políticos planteados por su investigación.

Estos tres modos no son excluyentes. Algunos centros de investigación, como el Nanocentro de la Universidad estatal de Arizona, han desarrollado un programa de «gobernanza anticipatoria» que combina elementos destacados de cada uno de ellos.

La biología sintética se presenta a menudo como un ámbito adecuado para la interacción interdisciplinaria. La comunidad que la desarrolla está abierta a las interacciones con otros actores y dispuesta a organizar debates sobre su trabajo. Se trata de una comunidad emergente, creativa y reflexiva, que tiene una fuerte conciencia de las oportunidades y los peligros relacionados con su interacción con la sociedad. El caso de los organismos transgénicos ha dejado entre los biólogos un sabor amargo y ha forjado la convicción de que hay que actuar para evitar la repetición de un rechazo semejante en un nuevo campo tecnológico. Esta preocupación es aún mayor para la biología sintética dado que la frontera con la ingeniería genética, la ingeniería metabólica o los transgénicos es permeable. Sin embargo, más allá de esta preocupación, todo está por hacer. No hay ninguna experiencia de este tipo de colaboraciones. Además, el papel de las ciencias sociales podría ser muy diferente (y discutido incluso en el mismo seno de las ciencias sociales), y esta diversidad puede ser una fuente de malentendidos e incomprensiones.

RELACIONES ASIMÉTRICAS DE FUERZA

Hallamos otro botón de muestra en el Reino Unido, donde los investigadores en ciencias sociales se asociaron muy pronto para la construcción de redes en biología sintética, para la elaboración de una hoja de ruta, y se integraron como investigadores en los proyectos de biología sintética. Gracias a esta experiencia, destacan que en general se espera que las ciencias sociales intervengan en relación con los riesgos y la ética, y que mejoren la aceptabilidad de la biología sintética. Al igual que Rabinow, abogan por un trabajo de colaboración con los biólogos para mejorar la comprensión común de la aparición de esta nueva tecnología y del modo en que esta afecta a las aplicaciones. El reto es promover una investigación y una innovación responsables mediante la intervención previa a la producción científica y técnica, y mejorar la importancia social de la investigación mediante la identificación del momento y el lugar donde se toman las decisiones.

Es difícil no estar de acuerdo con ese objetivo. Pero el medio recomendado, la investigación colaborativa, ¿es adecuado para lograr tal fin? Probablemente no lo sea, si se refiere a la experiencia de Rabinow y de otros expertos. La aparente simetría del programa no ha resistido la asimetría profunda en las relaciones de poder entre los investigadores en ciencias sociales y los biólogos. Cabe destacar que, sometidos a una intensa competencia internacional, los biólogos disponen en la práctica de poco tiempo para reflexionar sobre su disciplina. Cabría preguntarse también sobre la legitimidad de las ciencias sociales para orientar la elección de la investigación en biología sintética.

EXPERIENCIAS

Un diálogo público en el Reino Unido

En 2007, para evitar que se repitiese la polémica sobre los organismos transgénicos, el Gobierno británico fundó el Sciencewise Expert Resource Centre, cuya misión es promover iniciativas de diálogo público sobre la ciencia y la técnica emergentes.

En 2009 también se inició un diálogo sobre la biología sintética que fue representativo de los límites de este enfoque indiferente con el público. Dirigido desde un gabinete de *marketing*, incluyó una fase de conversaciones con 41 partes interesadas, seguida de una fase de talleres con «miembros del público». En cuatro ciudades se formaron dieciséis grupos representativos de la diversidad socioeconómica de la población. Cada grupo se reunió en tres ocasiones. Un taller se dedicó al impacto de la ciencia y de la técnica; el segundo, a la percepción de la biología sintética y a la gobernanza, y el tercero, al posible impacto de la biología sintética y a las condiciones de su desarrollo.

Los resultados se publicaron en un informe de 90 páginas, con una tirada de 200 ejemplares, que se distribuyeron entre los investigadores y otras partes interesadas, a los medios de comunicación y a los miembros del Parlamento. Poco distribuido y leído, el informe ha tenido escasa influencia en las decisiones de gobernanza.

Los resultados son decepcionantes: expresan el apoyo a la biología sintética con la condición de que los posibles excesos se eviten con una regulación adecuada. Son conclusiones que se parecen mucho a las formuladas por los defensores de la biología sintética. El diálogo no contribuye ni a la definición de los objetos ni a la de los programas y sus retos, a pesar de resultar centrales para una gobernanza eficaz de la biología sintética.

¿Cómo salir de la encrucijada? En primer lugar, debe restituirse una mayor simetría entre las ciencias sociales y la biología, y dar a las ciencias sociales autonomía en la definición de su objeto de investigación con el fin de establecer una colaboración a partir de bases equilibradas. Los fracasos y las dificultades reflejan una profunda incomprensión de lo que puede ser un trabajo de investigación en ciencias sociales. La exclusión de Rabinow demuestra que el investigador en ciencias sociales es considerado ante todo como el experto de «la sociedad», capaz de ajustar las investigaciones para que resulten aceptables. Sin embargo, el papel de las ciencias sociales no es el de prescribir antídotos contra eventuales contestaciones ni el de ser portavoz de una sociedad plural. Antropología, sociología, filosofía, geografía, psicología... las ciencias sociales son muchas y a cada una de ellas le corresponden teorías, hipótesis de investigación y métodos de recogida de datos propios. Por consiguiente, se pueden imaginar varios objetos de investigación interesantes.

TOMAR DISTANCIA

En nuestro laboratorio trabajamos sobre el fenómeno de la aparición de nuevos campos científico-técnicos. ¿Cómo caracterizar dichos procesos? ¿Qué diferencias existen entre la aparición de

los nuevos campos científicos contemporáneos y los surgidos hace varias décadas? En relación a la biología sintética, observamos dos puntos esenciales.

Por una parte, los biólogos en medio del proceso participan tanto en la definición de los temas de la investigación como en la estructuración social del entorno de la biología sintética. Por ejemplo, trabajan sobre la propiedad intelectual a partir de la reflexión sobre el libre acceso a la investigación (*open source biology*); en la gestión del riesgo mediante el concepto de seguridad basada en el diseño (*safety by design*), o en la enseñanza de la disciplina. Por otra parte, si tiene ambiciones fundamentales, la biología sintética se constituye en torno a las promesas de sus aplicaciones para resolver grandes problemas (de energía, de salud, ambientales, etcétera). La construcción de la credibilidad y de la legitimidad de las promesas condiciona la movilización de recursos y, por tanto, la propia emergencia de la biología sintética.

Debido a esas dos características, es imposible distinguir las dimensiones científicas y técnicas de las socioeconómicas y políticas; el surgimiento de la biología sintética es híbrido, ya que implica tanto al conocimiento como a la sociedad. Pero esto no es nuevo. Así que, en lugar de centrarse en algo radicalmente novedoso, es fundamental estudiar su aparición desde el punto de vista histórico para identificar recurrencias, por ejemplo, las formas de regulación de la novedad o de la propiedad intelectual.

Las observaciones anteriores también pueden inspirar a otras áreas de investigación, sobre todo las condiciones y modalidades de la gobernanza de la biología sintética. Decir que la biología sintética es híbrida es admitir que no puede regirse únicamente por los científicos (incluidos los de ciencias sociales). Se trata, pues, de identificar a los actores, las fuerzas, las relaciones de poder. ¿Quién financia la biología sintética? ¿Cómo se decide su orientación? ¿Qué visión del mundo, que imágenes la inspiran?

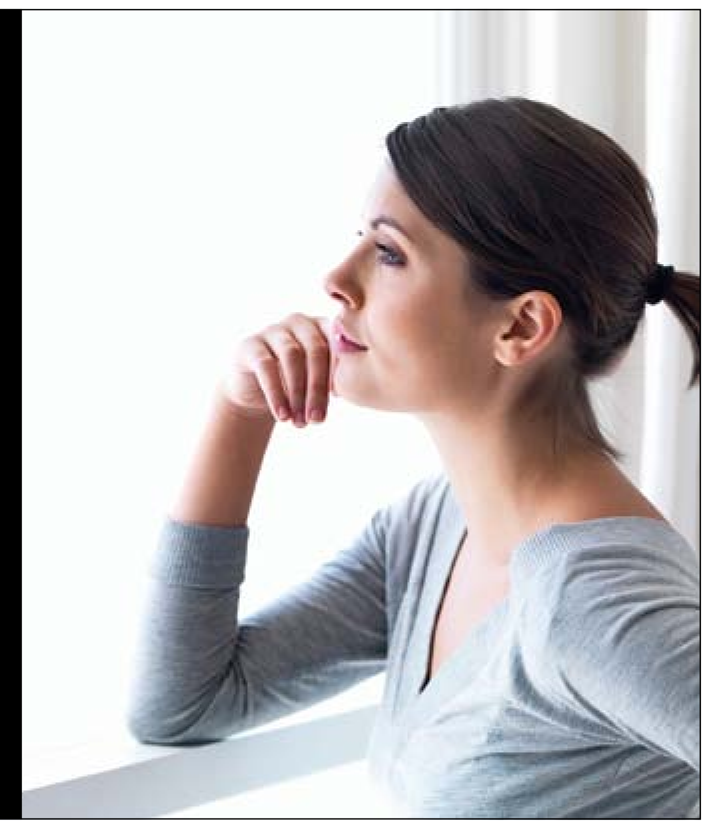
Al propio tiempo, es necesario no ver la biología sintética como una evidencia. Su propia definición no está estabilizada ni unificada, lo cual plantea muchas preguntas. ¿Por qué hablamos de biología sintética? ¿Cuál es el origen del concepto? ¿Cuáles son los principios de su demarcación? Solo respondiendo a estas cuestiones podremos captar la especificidad de los problemas de gobernanza planteados por este campo de la biología.

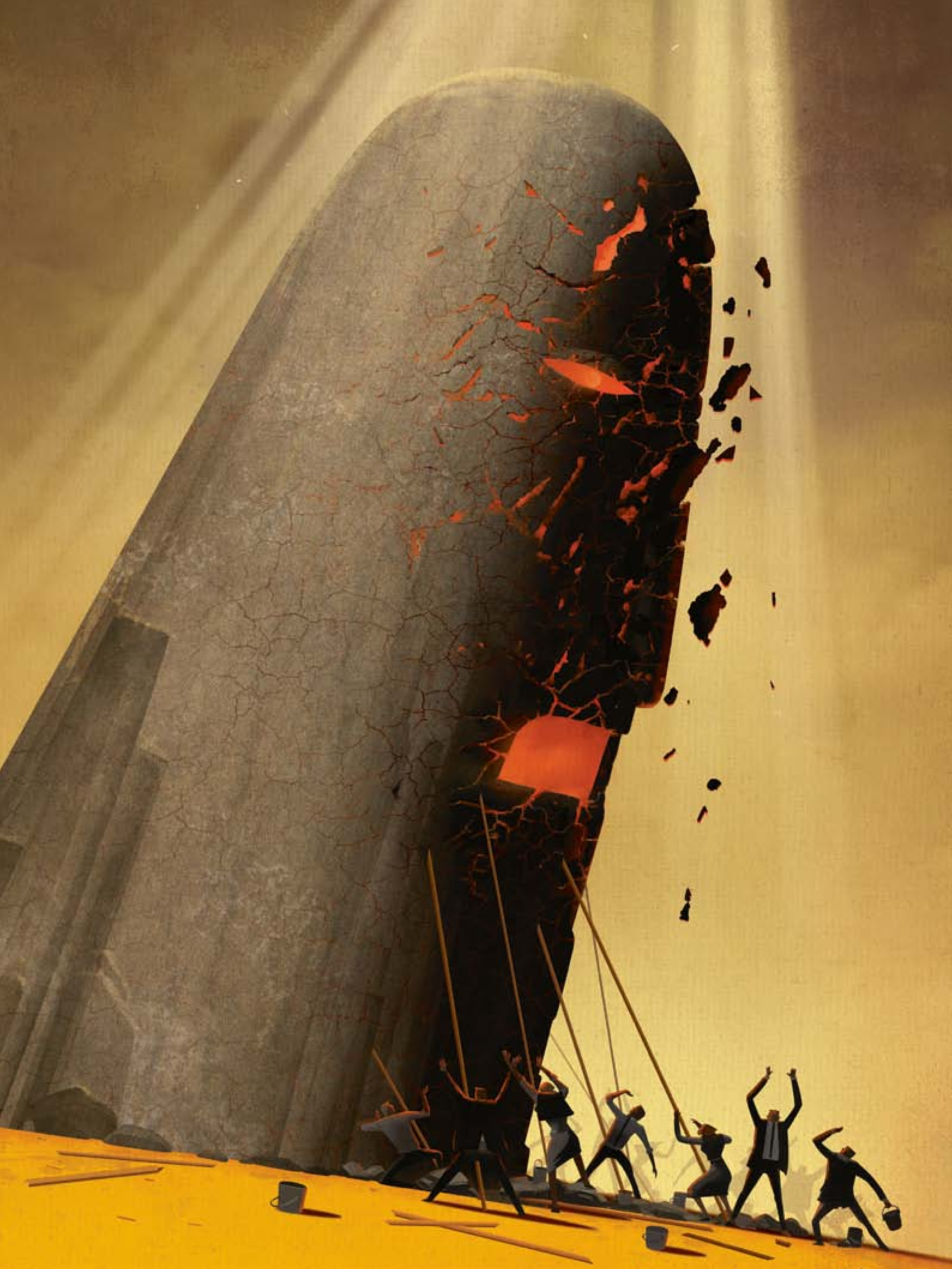
Otros objetos de investigación son posibles: ¿cómo ha transformado la biología sintética la noción de frontera entre lo vivo y lo inanimado, lo natural y lo artificial? La idea esencial es que la constitución de estos objetos de investigación es una condición necesaria para atraer el interés de los biólogos en relación con las ciencias sociales. Sobre esta base se establecerán colaboraciones fructíferas y ello pasa por distanciarse del trabajo de los investigadores que intervienen en el proyecto.

Esta perspectiva no garantiza un desarrollo sin objeciones a las tecnologías emergentes. Pero permitirá el conocimiento esencial de los intereses que se tejen en torno a la biología sintética y sobre las relaciones entre ciencia y sociedad.

PARA SABER MÁS

Biologie de synthèse: conditions d'un dialogue avec la société. P. B. Joly et al. Estudio para MESR, 2011.
Designing human practices. An Experiment with synthetic biology. P. Rabinow y G. Bennett. Chicago University Press, 2012.
Observatorio de la biología sintética: **biologie-synthese.cnam.fr**





CIBERSEGURIDAD

El buen uso de los macrodatos

Un plan en tres pasos para evitar el abuso de los datos en una era caracterizada por la extralimitación de los Gobiernos

Alex «Sandy» Pentland

Durante los primeros años de existencia, la Agencia de Seguridad Nacional estadounidense (NSA, por sus siglas en inglés) consistía en un discreto departamento con un único objetivo: tener vigilada a la Unión Soviética. Su enemigo estaba claro. Las herramientas principales para llevar a cabo el trabajo eran teléfonos pinchados, aviones espía y micrófonos ocultos.

Tras los ataques del 11 de septiembre todo ha cambiado. Los enemigos de la NSA han pasado a ser una difusa red de individuos. De repente cualquiera es un objetivo legítimo del espionaje. La naturaleza del espionaje ha cambiado al evolucionar los canales digitales de comunicación. La agencia de seguridad no parece suficiente.

Como respuesta, la NSA adoptó una nueva estrategia: recopilar toda la información posible. Tal y como dijo en una ocasión su exdirector, Keith Alexander, cuando estás buscando una aguja en un pajar, necesitas buscar en todo el pajar. Empezaron a recoger información sobre las llamadas de todas las personas de Estados Unidos; algo más tarde, estaban acopiando información sobre el tráfico de Internet de prácticamente cualquier persona no estadounidense. Sin darse cuenta la NSA estaba recopilando una cantidad de información equivalente al censo estadounidense cada dos horas.

El lugar natural para almacenar ese inmenso nuevo pajar es el mismo donde han acumulado otros datos hasta ahora: en sus instalaciones. Pero tal concentración de datos tiene sus peligros. Los datos personales de prácticamente cualquier ciudadano del mundo estaban de repente a un golpe de tecla de cualquier analista de la NSA. Esto también hacía a la agencia más vulnerable que nunca a las filtraciones. Indignado por el alcance de esa recopilación secreta de información, el analista Edward Snowden descargó miles de

EN SÍNTESIS

Los datos sobre el comportamiento humano han sido siempre fundamentales para el funcionamiento del Gobierno y la industria. Pero ¿cómo permitir a las instituciones recabar esa información sin que abusen de ella?

Podemos empezar por unos principios básicos. La Agencia Nacional de Seguridad estadounidense y otros departamentos deben permitir que los datos estén distribuidos en diferentes bases de datos bajo el control de distintas organizaciones. Todos los que posean o transmitan información personal, incluidos los ciudadanos, deben proteger la información por medio de un cifrado seguro.

En la era digital, debemos ser conscientes de que las políticas y costumbres al uso resultan insuficientes. Solo la experimentación constante y transparente de la gestión de macrodatos nos permitirá determinar lo que funciona y lo que no.

BILL MAYER

archivos de un servidor localizado en Hawái, se montó en un avión a Hong Kong y entregó los documentos a la prensa.

Los datos sobre el comportamiento humano, tales como el censo, siempre han sido esenciales para el buen funcionamiento del Gobierno y la industria. Pero una agencia secreta que recoge datos sobre toda la población y los almacena en servidores clandestinos con poca o ninguna supervisión es cualitativamente diferente a cualquier otra cosa que se haya visto antes. No sorprende, pues, que las filtraciones de Snowden hayan provocado un debate público tan acalorado.

Hasta ahora, casi todos los comentarios sobre la recogida de datos de la NSA se han centrado en sus dimensiones morales y políticas. Los aspectos técnicos y estructurales de la debacle han recibido mucha menos atención. No solo las políticas del Gobierno sobre la recopilación y uso de datos son inadecuadas, sino que la evaluación de esas políticas tiene que ser más rápida. Las prácticas del Gobierno deben moverse a la velocidad a la que evoluciona la tecnología. Si bien no hay una solución sencilla, unos pocos principios básicos pueden ayudarnos a evitar algunos errores.

Alex «Sandy» Pentland dirige el laboratorio de dinámica humana en el Instituto de Tecnología de Massachusetts y codirige las iniciativas sobre macrodatos del Foro Económico Mundial.





1 DIVIDIR EL PAJAR

Alexander estaba equivocado sobre la búsqueda de agujas en pajares. Uno no necesita el pajar entero, sino capacidad para examinarlo. No solo es innecesario almacenar una gran cantidad de datos en un único sitio, sino que es inherentemente peligroso tanto para los espías como para los que son espiados. En el caso de los Gobiernos, hace que las filtraciones peligrosas resulten mucho más probables. Para los individuos, se crea el potencial para violaciones de la privacidad sin precedentes.

Las revelaciones de Snowden han dejado claro que la información en manos del Gobierno se halla muy concentrada. La NSA y demás agencias deberían dejar los datos donde están, vigilados por la organización que originalmente los recogió, en lugar de recopilarlos ellos mismos. Los distintos tipos de datos deberían guardarse separados: los financieros en una base de datos, los relativos a la salud en otra, etcétera. La información sobre individuos debería almacenarse y vigilarse de forma independiente del resto. La NSA y demás agencias que tengan motivos buenos y legales obtendrán permiso para estudiar una parte del pajar. Sencillamente, todos los huevos no van a estar en la misma cesta.

La manera más sencilla de alcanzar este objetivo es parar de recoger datos, dejando la tarea en manos de las empresas tecnológicas. No debería haber ninguna prisa en destruir la información de la NSA, ya que tanto los datos como el *software* que los maneja se volverán obsoletos rápidamente.

Puede parecer difícil imaginarse a la NSA dejando la tarea de recopilar datos en manos ajenas —y, desde luego, ello no va a suceder con la legislación actual—, pero lo cierto es que repercutiría en el propio interés de la agencia. La NSA parece ser consciente de esto. En una charla en el congreso de seguridad de Aspen, en Colorado, Ashton B. Carter, entonces consejero de Defensa, diagnosticó la fuente de los problemas de la institución. El «fallo [de las filtraciones de Snowden] tiene su origen en dos prácticas que tenemos que erradicar... Había una ingente cantidad de información concentrada en un solo lugar. Eso es un error». Y, segundo, «había un individuo con acceso a esa información y autoridad para copiarla. Eso también es un error». Bases de datos cifradas y distribuidas en varios sistemas no solo dificultan las filtraciones del tipo de la de Snowden, sino que también suponen una protección contra los ciberataques desde el exterior. Cualquier vulnerabilidad da acceso solo a una parte limitada de la base de datos. Incluso un Gobierno autoritario debería interesarse en una base de datos distribuida: la concentración de datos hace más probable un golpe de Estado desde el interior.

¿Cómo ayuda la distribución de datos a los individuos? La respuesta es que permite seguir el rastro a las pautas de comunicación entre las bases de datos y los agentes humanos que las usan. Cada tipo de análisis, ya sea buscar un dato determinado o calcular una cantidad estadística, tiene su propio patrón de comunicación, una huella dactilar de enlaces y transmisiones entre bases de datos. Esas huellas pueden usarse para vigilar el uso que se está haciendo de las comunicaciones por otro lado privadas.

Considere una analogía: cuando los patrones de comunicación entre los departamentos de una empresa son visibles (tales como el correo físico), los patrones de trabajo son visibles para los empleados incluso cuando el contenido de las transmisiones (el contenido de los correos) son privados. Si el responsable de mantener los datos de salud de los empleados se da cuenta de que el departamento financiero está accediendo a una gran cantidad de registros, puede preguntarse por qué. De la misma forma, estructurar grandes operaciones de datos para que generen metadatos puede servir para supervisar el uso de los datos. Las compañías de telecomunicaciones podrían rastrear lo que se quiere saber sobre ellas. Asociaciones cívicas o la prensa podrían usar esos datos para vigilar a la NSA. Gracias a los metadatos sobre las comunicaciones, podríamos hacerle a la NSA lo que la NSA nos hace a todos nosotros.

2

FORTALECER LAS LÍNEAS DE COMUNICACIÓN

Eliminar los ingentes almacenes de datos de la NSA es solo el primer paso para garantizar la privacidad en el mundo de hoy. La salvaguarda de la transmisión y el almacenamiento de la información es quizás igual de importante. Sin esos mecanismos, los datos pueden ser extraídos por cualquiera sin que nadie se dé cuenta. Se trata de medidas cada vez más urgentes en un mundo donde el cibercrimen aumenta y donde hay amenazas de una ciberguerra.

Todo el mundo que use datos, ya sea un Gobierno, una compañía o un individuo, debería seguir una serie de reglas. El intercambio de información solo debería ser posible entre sistemas que tengan unos estándares de seguridad similares. Toda operación debería registrar las identidades de las partes mediante unas credenciales, así como el origen y destino de los datos. Todas las entidades deberían estar sometidas a la auditoría de los metadatos de sus comunicaciones, de forma parecida al modo en que se monitorizan las tarjetas de crédito en busca de fraudes.

Un buen modelo es la red de confianza. Consiste en una red de ordenadores que registra los permisos que los usuarios tienen para acceder a los datos de acuerdo con un determinado marco legal que especifica qué puede y qué no puede hacerse con ellos, así como cuáles son los procedimientos en caso de que alguien viole los permisos. Mediante el registro inalterable del origen y los accesos, una red de confianza puede ser auditada de forma automática para garantizar el cumplimiento de los acuerdos.

Las redes de confianza han demostrado su seguridad a lo largo del tiempo. La más conocida es la red de la Sociedad para las Comunicaciones Interbancarias y Financieras Mundiales (SWIFT, por sus siglas en inglés), en la que unos 10.000 bancos y otras organizaciones intercambian divisas. La red SWIFT nunca ha sufrido un ataque que haya tenido éxito —que se sepa—. Cuando le preguntaron al genio Willie Sutton por qué robaba bancos, contestó «porque ahí es donde está el dinero». Hoy el dinero esta en la red SWIFT. Billones de dólares se mueven en esa red cada día. Debido a sus sistemas de monitorización de metadatos, la auditoría automática y la responsabilidad compartida, esta red de confianza no solo ha mantenido a los ladrones bien lejos, sino que ha convertido la transferencia de divisas en algo seguro.

Las redes de confianza son complejas y caras de mantener, pero el coste cada vez menor de la potencia de cálculo ha hecho que hoy estén al alcance de organizaciones medianas, e incluso de algunos individuos. Mi grupo de investigación en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), en colaboración con el Instituto de Diseño de Datos, ha ayudado a construir openPDS (open Personal Data Store), una versión de este mismo sistema para consumidores. La idea que subyace a esta herramienta, que hoy estamos ensayando con varias industrias y agencias estatales, es democratizar la seguridad de datos que tiene la red SWIFT para que las compañías, Gobiernos locales e individuos puedan intercambiar información delicada (como registros de salud o financieros). Muchos Gobiernos federales en Estados Unidos están empezando a evaluar este tipo de arquitectura. Cuando la popularidad de las redes de confianza crezca, será más fácil intercambiar información de una forma segura, facilitando la implementación de estructuras de almacenamiento de datos seguras y distribuidas que protejan del abuso de los datos tanto a los usuarios como a las compañías.



NO DEJAR NUNCA DE EXPERIMENTAR

El último y quizás el más importante de todos los pasos consiste en admitir que no tenemos todas las respuestas y que, de hecho, no existen respuestas definitivas. Todo lo que sabemos con certeza es que la tecnología cambia, y con ella nuestras regulaciones. Esta era digital es algo completamente nuevo; no podemos depender de las políticas y costumbres actuales. En su lugar, debemos explorar nuevas ideas para ver cuáles funcionan y cuáles no.

Gracias a los metadatos, los ciudadanos le pueden hacer a la NSA lo que la NSA les hace a ellos

La presión por parte de otros países, ciudadanos y compañías tecnológicas ya ha causado que la Casa Blanca imponga algunos límites a la vigilancia de la NSA. Estas empresas están luchando por el derecho a revelar información sobre solicitudes de la NSA (los metadatos de los metadatos), en un esfuerzo por restaurar la confianza. En el mes de mayo, el Parlamento aprobó la Ley de Libertad Estadounidense (*USA Freedom Act*). A pesar de que muchos defensores de la privacidad la consideran insuficiente, restringirá la posibilidad de recopilar datos e introducirá transparencia en el proceso. (En el momento de escribir este artículo, la ley pende todavía de la aprobación por parte del Senado.)

Todos estos son pasos en la dirección correcta. Aun así, cualquier cambio que realicemos ahora será solo un parche temporal para arreglar un problema a largo plazo. La tecnología evoluciona de forma continua, y el Gobierno tendría que innovar al mismo ritmo. Finalmente, lo mejor que podemos hacer es experimentar sin cesar y realizar ensayos a pequeña escala para averiguar qué ideas funcionan y cuáles hay que descartar.

PARA SABER MÁS

Personal data: The emergence of a new asset class. World Economic Forum, enero de 2011. **www.weforum.org/reports/personal-data-emergence-new-asset-class**

Social physics: How good ideas spread — The lessons from a new science. Alex Pentland. Penguin Press, 2014.

EN NUESTRO ARCHIVO

Privacidad. Varios autores. Número monográfico de *IyC*, noviembre de 2008.

Una sociedad dirigida por datos. Alex «Sandy» Pentland en *IyC*, enero de 2014.

Nuevas concepciones de la privacidad. Jaron Lanier en *IyC*, enero de 2014.

Anaximandro, el primer cosmólogo

Hace 2600 años, el presocrático formuló la primera cosmología en la que no aparecía ninguna divinidad. Hoy, algunos de sus puntos de vista aún sorprenden por su vigencia

Nicolaus Steenken



A partir de la observación de los astros y de una argumentación lógica, Anaximandro de Mileto fue el primer erudito que intentó comprender nuestro mundo y la totalidad del cosmos desde una perspectiva científica. Pensador polifacético, desarrolló el reloj de sol hasta convertirlo en un instrumento astronómico de medida. También se le atribuye la confección del primer mapa terrestre. Para apreciar cuán revolucionaria fue su cosmología, merece la pena considerar con detenimiento la época en la que vivió y la concepción del universo que imperaba entonces.

Hijo de Praxíades, un noble, Anaximandro nació hacia el año 610 a.C. en la capital jonia, Mileto, situada unos 80 kilómetros al sur de la actual Esmirna. Por aquel entonces la ciudad no solo era un rico y cosmopolita enclave comercial de más de 100.000 habitantes, sino también un importante centro cultural y espiritual. Al contrario que muchas de sus ciudades vecinas, Mileto era una polis griega independiente sin ningún gobernante feudal con prerrogativas divinas. En aquella época dorada, sus ricos mercaderes establecieron colonias en el mar Negro, en la Naucratis egipcia y en el Mediterráneo occidental. Comerciaban con babilonios, fenicios y otros pueblos del Mediterráneo.

Anaximandro fue también un consumado viajero. Participó en la fundación de Apolonia, la antigua colonia griega en el mar Negro. Mileto era frecuentado por comerciantes, artistas y estudiosos provenientes de otras ciudades griegas, fenicias y babilonias, lo que propició un intercambio constante no solo de bienes, sino también de ideas.

Al igual que sus compatriotas, los habitantes de Mileto adoraban a múltiples dioses. En la ciudad y sus alrededores se han hallado, entre otros, los restos de un templo dedicado a Artemisa y otro a Afrodita. En tiempo de Anaximandro los templos ya no se construían con madera, sino con gruesos bloques de piedra que debían ser transportados desde canteras lejanas. Ello da fe del gran avance de las técnicas de construcción y la ingeniería de entonces. Unos 17 kilómetros al sur de Mileto se levantó, con imponentes bloques de piedra, uno de los mayores templos de la época, dedicado al dios Apolo. Es muy probable que Anaximandro fuese testigo directo de esos trabajos.

Los coetáneos de Anaximandro atribuían a los dioses todos los fenómenos naturales. Zeus, la divinidad principal del panteón griego, gobernaba las nubes y lanzaba rayos sobre la tierra. Engendró cientos de dioses y héroes con varias diosas y mujeres mortales. Leto, por ejemplo, dio a luz a los mellizos Artemisa y Apolo, lo que enfureció a su esposa Hera. Zeus era hijo de Cronos, nacido a su vez de la unión entre Gaia, personificación de la Tierra, y Urano, del cielo. Helios, dios del Sol y hermano de Zeus, surcaba los cielos durante el día subido en su cuadriga, sin fatigarse jamás. Al atardecer se recogía en una

REFLEXIONES COSMOLÓGICAS: **Discípulo de Tales, Anaximandro de Mileto dedicó buena parte de sus investigaciones filosóficas a explicar la estructura, dinámica y origen del universo. Este relieve, del primer siglo antes de nuestra era, constituye la imagen más antigua que se conserva del filósofo.**

EN SÍNTESIS

En el siglo vi antes de nuestra era, Anaximandro de Mileto formuló el primer modelo del universo en el que no había intervención divina. En él, la Tierra no necesitaba ningún soporte, sino que flotaba en medio del cosmos.

Anaximandro desarrolló una teoría para explicar la distinta visibilidad de los astros. Esta, a su vez, daba cuenta de la dinámica del cosmos. Formuló también una hipótesis sobre las escalas de distancias en el universo.

El filósofo asociaba el origen del universo a una gran explosión de fuego. Postuló la existencia del *ápeiron*, un sustrato primordial indefinido del que procederían todas las cosas y en el que todas se transformarían al perecer.

copa de oro, en la que navegaba toda la noche por los mares de la Tierra hasta rodearla por completo. Al mismo tiempo, su hermana Selene, diosa de la Luna, se alzaba majestuosa con el ocaso para entrar en la caverna de su amado Endimión.

Contaba Anaximandro 26 años cuando, el 28 de mayo del año 585 a.C., tuvo lugar en el Mediterráneo un eclipse total de sol. Todo aquel que haya presenciado un suceso semejante sabe cuán perturbadora puede resultar la imagen de un Sol completamente negro. En mi caso, el eclipse total que tuvo lugar en Múnich en 1999 me impulsó a recuperar mi afición por la astronomía e incluso a construir un pequeño observatorio casero.

La particularidad del eclipse del año 585 fue que había sido predicho por Tales de Mileto, quien probablemente se sirviese para ello del ciclo de Saros, de unos 18 años de duración y en que los eclipses de Sol y Luna se suceden de manera regular. Según relataría más tarde Herodoto, la predicción por Tales puso fin a la larga guerra que lidios y medos habían librado durante años. Mientras que los primeros fueron avisados por Tales, los segundos interpretaron el eclipse como una señal hostil de los dioses, lo que les llevó a retirarse del campo de batalla pese a gozar de una considerable superioridad militar. Hoy por hoy no sabemos a ciencia cierta si Tales predijo el día exacto del eclipse o solo el año en que tendría lugar. Sea como fuere, aquello lo elevó a la fama. Anaximandro se convirtió en su discípulo y compañero. Interesado por las matemáticas y la navegación, Tales había llegado a la conclusión de que el agua era el origen de todo lo existente y que la corteza terrestre flotaba sobre los océanos.

EN MITAD DEL COSMOS

Espoleado por sus observaciones celestes y posiblemente por los avances técnicos en arquitectura, Anaximandro llegó a conclusiones muy distintas de las de su maestro. Aunque la obra en que Anaximandro plasmó sus ideas sobre la naturaleza no nos ha llegado en su versión original, ha sido citada a menudo por varios eruditos posteriores, gracias a lo cual podemos extraer las que probablemente fuesen sus ideas principales.

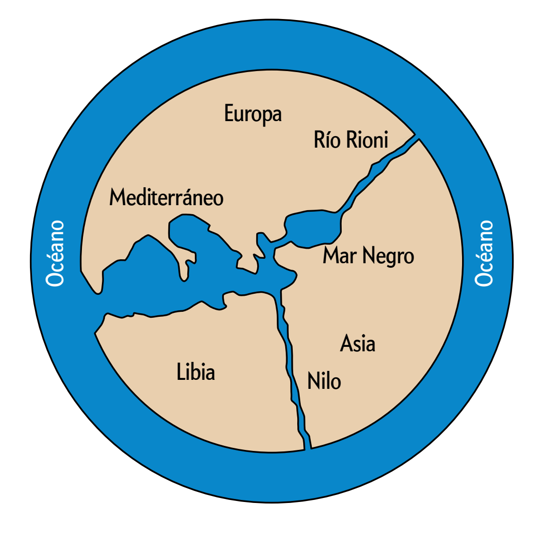
Según una de las descripciones de las enseñanzas del milesio: «La Tierra está en lo alto y nada la sostiene; se mantiene en reposo por su equidistancia de todas las cosas. Su forma es curva, redonda, semejante a un fuste de columna» [*Nota de los editores: todas las citas textuales han sido tomadas de* Los filósofos presocráticos*, de G. S. Kirk, J. E. Raven y M. Schofield, 2.ª ed.; traducción española de Jesús García Fernández, Ed. Gredos, 2003*]. Anaximandro imaginaba una tierra con forma cilíndrica, como la columna de un templo griego, la cual flotaba en el centro del cosmos y en torno a la cual giraban los astros. La proporción entre la altura y el diámetro de dicha columna era de uno a tres. Tras investigar la arquitectura de la época, Robert Hahn, filósofo y arqueólogo de la Universidad del Sur de Illinois, concluyó en 2010 que tales proporciones eran las mismas que exhibían las columnas del templo de Apolo en Mileto.



Nicolaus Steenken es astrónomo aficionado. Tras completar sus estudios de griego antiguo, se ha dedicado a estudiar la obra de los filósofos presocráticos en su lengua original.

Carlo Rovelli, investigador del Centro de Física Teórica de Marsella y autor de un libro reciente sobre Anaximandro, sostiene que esa imagen de una Tierra flotando en el cosmos constituye la principal contribución del milesio a la imagen moderna del mundo. De hecho, la considera equiparable a otras revoluciones científicas posteriores, como el heliocentrismo copernicano, la mecánica de Newton o la relatividad de Einstein. Si bien es cierto que, milenios antes de Anaximandro, los astrónomos chinos, babilonios y egipcios ya habían comenzado a investigar los movimientos celestes, ninguno de ellos llegó a formular una teoría tan sencilla y revolucionaria como la suya.

Rovelli recuerda que, en las representaciones mitológicas de todas las civilizaciones anteriores, el disco terrestre siempre se suponía sostenido por algo, ya se tratase de columnas gigantescas, montañas, agua o elefantes. Ello reflejaba la experiencia cotidiana, según la cual todo objeto en equilibrio debía siempre descansar sobre algo, pues de lo contrario caería irremisiblemente. Por tanto, lo mismo debía ocurrir con el pesado disco terrestre. La idea de Anaximandro, sin embargo, dejaba literalmente el camino libre: los astros podían orbitar en torno a la Tierra sin chocar contra ningún soporte, sin necesidad de navegar en barcos celestes de ningún tipo y sin tener que sumergirse al atardecer para volver a salir cada mañana por el lado opuesto.



PRIMER MAPA DEL MUNDO: Anaximandro confeccionó el que probablemente fuese el primer atlas universal. Asia y Europa se agrupaban en torno al Mediterráneo, que ocupaba el centro del mundo. Esta reconstrucción simplificada de su atlas está basada en un texto de Herodoto, historiador del siglo v a.C.

Por aquel entonces se pensaba que, por encima de la superficie terrestre, se elevaban las esferas divinas. Sin embargo, Anaximandro también se aventuró a formular explicaciones naturales para fenómenos como las nubes, la lluvia y los truenos. Para él, todos los procesos que tenían lugar por encima de la superficie de la Tierra, desde la lluvia hasta los movimientos celestes, pertenecían al dominio de la meteorología. La voz griega *meteoro* significa «elevado en el aire». Dado que Anaximandro consideraba que todos los astros flotaban en el aire, para él —al igual que para Aristóteles—, la disciplina que hoy llamamos astronomía formaba parte de la meteorología.

El filósofo y teólogo cristiano Hipólito cita así las hipótesis de Anaximandro: «Los vientos surgen cuando se separan los vapores más sutiles del aire y se ponen en movimiento al juntar-



DIOSES Y HOMBRES: **Las ruinas de este templo de Apolo, construido en las proximidades de Mileto en la época de Anaximandro, permiten apreciar sus colosales dimensiones. A la hora de formular sus hipótesis sobre la estructura del mundo, Anaximandro posiblemente se viese influido por algunos elementos arquitectónicos de su tiempo.**

se; las lluvias nacen del vapor que brota de las cosas que están debajo del Sol, y los relámpagos, cuando el viento, al escaparse, escinde las nubes». El movimiento de los astros lo explicaba Anaximandro como resultante de gigantescos círculos y cilindros de fuego que giraban en torno a la Tierra. En ciertos lugares, ese fuego se dejaba ver a través de pequeños orificios.

Para Anaximandro, el origen de las estrellas como círculos de fuego tuvo lugar por disgregación del enorme fuego originario del cosmos, tras lo cual habrían quedado atrapados por el aire. Aunque extraña desde una perspectiva moderna, semejante hipótesis resultaba plausible para Anaximandro. Hahn defiende que el milesio probablemente se inspirase en la reciente invención de grandes ruedas cilíndricas de madera, las cuales se empleaban para transportar a través de largas distancias los enormes bloques de piedra necesarios para los templos.

Más allá de la representación del Sol y la Luna en forma de ruedas de fuego, debemos valorar en su justa medida la idea del firmamento como un cilindro enorme y transparente que, cada día, daba una vuelta completa en torno a la Tierra. El cilindro presentaba pequeños orificios, a través de los cuales se filtraba la débil luz que vemos en forma de estrellas. Durante la noche era posible ver directamente la cara interior de la mitad del cilindro; a lo largo del día, en cambio, el fuego del Sol era tan intenso que impedía distinguirlo. Dado que en la época de Anaximandro no había ninguna estrella brillante que permaneciese fija en el polo celeste (la estrella Polar, hoy muy estable en dicha posición, no se hallaba entonces tan próxima al polo), no resulta tan extraño que, al contemplar el firmamento nocturno, se percibiese un eje de rotación cilíndrico (el *axis mundi*, o «eje del mundo»).

Puede que a esa idea de un cilindro de estrellas en rotación contribuyese también la misteriosa banda de la Vía Láctea, si bien esta no aparece en ninguna de las fuentes que citan la obra de Anaximandro. Dado que dicha cinta luminosa se encontraría muy alejada de las aberturas del cilindro, tal vez Anaximandro la considerase una nube cósmica relativamente cercana a la Tierra.

PRIMERA ESCALA DE DISTANCIAS CÓSMICAS

Anaximandro también elucubró sobre la distancia a la que se encontraban los distintos cuerpos celestes. El más alejado era el Sol, al que seguían la rueda de fuego de la Luna, las estrellas y, por último, los planetas. Charles Kahn, profesor de filosofía de la Universidad de Pensilvania, ha explicado esta jerarquía a partir de la tendencia natural del fuego a ascender. Dado que el Sol estaría asociado al fuego más caliente, este debería ser



ANILLOS DE FUEGO: Los eclipses han fascinado desde antiguo a la humanidad. Esta imagen del eclipse total de Sol que tuvo lugar en Múnich el 11 de agosto de 1999 muestra el anillo luminoso de la corona solar como un espectacular círculo de fuego. Tales, maestro de Anaximandro, ganó su fama al predecir el eclipse que pudo verse en el Mediterráneo el 28 de mayo del año 585 antes de nuestra era.

también el astro más lejano. Según el mismo razonamiento, después vendrían la Luna y las estrellas.

En la cosmología de Anaximandro, las ruedas de fuego correspondientes al Sol y la Luna eran tubos huecos cuyas paredes estaban formadas por nubes opacas arremolinadas. Hipólito cita así la descripción de Anaximandro sobre los círculos de fuego: «Hay [en ellos] espiraciones, ciertos pasos en forma de tubo, por los que se muestran los cuerpos celestes; por eso, cuando se cierran los orificios de espiración, tienen lugar los eclipses. La Luna aparece unas veces creciente y otras menguante según el cierre o abertura de los pasos». En opinión de Hahn, Anaximandro habría imaginado dichos orificios de manera similar a las aberturas de las grandes fraguas de metal de la época, a través de las cuales podía verse el metal candente. De uno de los lados del horno, los herreros insuflaban aire para avivar el fuego; después, los gases de la combustión se redirigían hacia el exterior por medio de tuberías.

De tales consideraciones se desprende que, con su teoría sobre la visibilidad de los astros, Anaximandro había hallado al mismo tiempo una explicación para la dinámica del cosmos. Suponía que todo el universo se encontraba lleno de aire; los rayos solares evaporaban durante el día agua del mar, la cual ascendía en forma de vapor hasta las estrellas, la Luna y el Sol para alimentar su fuego. Y, por ingenua que hoy nos parezca su descripción de la Luna, esta requería postular un elaborado mecanismo de apertura y cierre que explicase las fases del astro. La propuesta de Anaximandro recuerda a los dispositivos que, aún hoy, sobreviven en algunos relojes que muestran las fases lunares. Que Anaximandro situase la Luna más allá de las estrellas revela que jamás vio la ocultación de una estrella por parte de nuestro satélite. Pero ¿cuántos astrónomos aficionados han logrado observar, sin ayuda de ningún instrumento, dicho fenómeno?

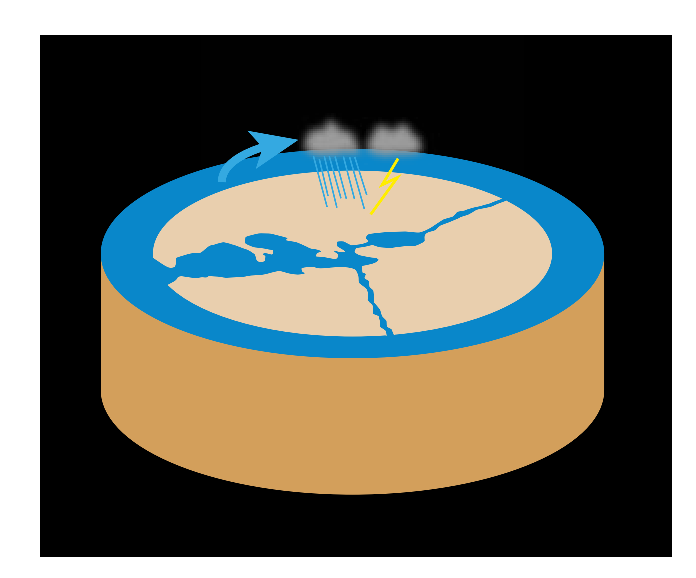
Anaximandro estimó la distancia entre la Tierra y las estrellas en 9 diámetros terrestres. La rueda de fuego de la Luna se situaría a 18, y la del Sol, a 27. Esos valores tal vez obedeciesen a la magia de los números: tres esferas; la distancia a las estrellas, 3 × 3 diámetros terrestres; a la Luna, el doble; y al Sol, 3 × 3 × 3. Si introducimos el valor que el milesio asignaba al diámetro de la Tierra, unos 5000 kilómetros, obtenemos que el cilindro de las estrellas se encontraría a 45.000 kilómetros; el círculo de la Luna, a 90.000; y el del Sol, a 135.000. Cabe señalar que, por lo que se refiere a la distancia a la Luna, su cálculo solo erraba en un factor cuatro.

En todo caso, lo más extraordinario de la escala de distancias cósmicas de Anaximandro no son sus valores concretos, sino el hecho de que, por primera vez en la historia, alguien formulase una hipótesis cuantitativa sobre las longitudes características del cosmos.

DE LA COSMOLOGÍA A LA COSMOGONÍA

Anaximandro llevó su cosmología un paso más allá. Uno decisivo, por cuanto con él pretendió explicar el origen y el futuro del universo. También aquí se desligó de las tesis de su maestro Tales, quien sostenía que el principio de todo lo existente era el agua. Para Anaximandro, el principio de todas las cosas existentes era «lo indefinido»: una sustancia de la que todo se crea y en la que todo perece.

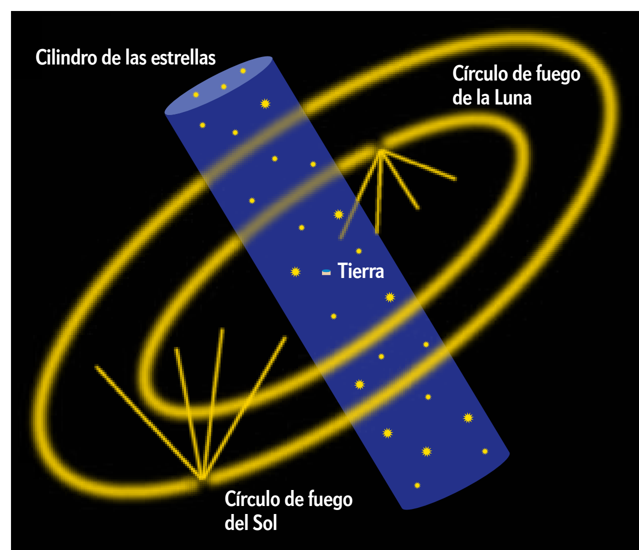
¿Qué tenía Anaximandro en mente cuando hablaba de «lo indefinido»? La voz griega empleada por Anaximandro era *ápeiron*, que puede traducirse por «lo que no tiene fronteras», «lo infinito» o «lo inconmensurable», pero también «lo indestructible». Así pues, en lugar de recurrir a alguna de las sustancias conocidas —como el agua, la tierra, el fuego o el aire—, Anaxi-



TIERRA FLOTANTE: Al contrario de lo que propugnaban las representaciones mitológicas previas, Anaximandro postuló que la Tierra flotaba libremente en el cosmos, sin soporte de ninguna clase. Para él, nuestro planeta tenía la forma de un cilindro cuyo diámetro era tres veces mayor que su altura. Las regiones conocidas se encontraban rodeadas por un gran océano; en el centro se hallaba el mar Mediterráneo.

MICHAEL KOBUSCH (*eclipse*); NICOLAUS STEENKEN/*STERNE UND WELTRAUM* (*Tierra flotante*)

¿LA IRA DE ZEUS? Anaximandro rechazó la interpretación de los fenómenos celestes en términos divinos. Su cosmología comprendía también una explicación de los fenómenos atmosféricos, como la formación de nubes, la lluvia o los truenos.

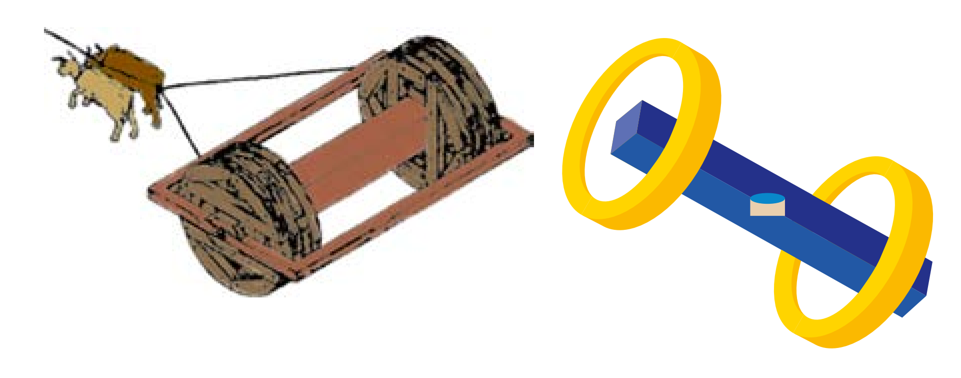


DISTANCIAS CÓSMICAS: Para Anaximandro, tanto el cilindro de las estrellas como los círculos de fuego correspondientes al Sol y la Luna giraban en torno a la Tierra, la cual flotaba en el aire. De todos los cuerpos celestes, el Sol era el más lejano, ya que en su círculo ardía el fuego más caliente.

MANFRED HOLECEK (*relámpago*); NICOLAUS STEENKEN/*STERNE UND WELTRAUM* (*firmamento*)

mandro asociaba el origen del mundo a un concepto completamente abstracto. Probablemente, porque intuía que ninguna de las sustancias habituales podría contener la energía suficiente para explicar el origen del cosmos. Como relata el filósofo griego Simplicio, Anaximandro fue «el primero en introducir este nombre de principio material». Con él designaba una nueva esencia, infinita, a partir de la cual se habrían originado el cielo y todos los espacios cósmicos que este alberga.

Según un texto atribuido tradicionalmente a Plutarco, Anaximandro escribió que del *ápeiron* nació «una esfera de llama en torno al aire que circunda la Tierra, como la corteza en torno a un árbol; cuando la esfera se rompió en trozos y se cerró en ciertos círculos, se formaron el Sol, la Luna y las estrellas». Al leer estas palabras desde una perspectiva moderna, es fácil pensar en la gran explosión que dio origen a nuestro universo, postulada en 1931 por el teólogo y astrofísico Georges Lemaître. El cosmos de Anaximandro, sin embargo, era puramente geocéntrico, por lo que su «gran explosión» habría tenido lugar desde la propia Tierra. Consideraba que el fuego y el agua eran sustancias resistentes que, poco después de la aparición de la Tierra primitiva, se habrían comprimido. Tras una violenta explosión, se separaron: mientras que el agua permaneció en la

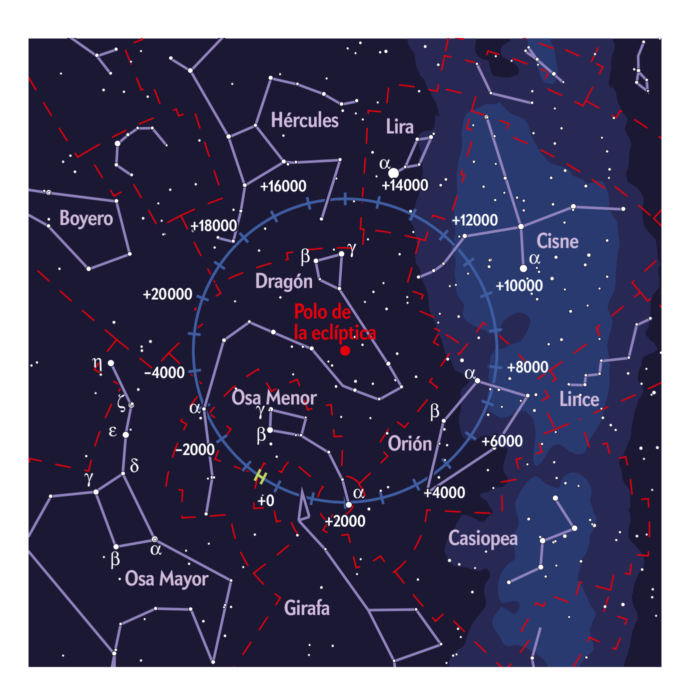


INSPIRACIÓN TÉCNICA: Es muy probable que la representación del cosmos propugnada por Anaximandro se viese influida por las grandes ruedas de madera que, en su época, se empleaban para transportar los enormes bloques de piedra necesarios para los templos (*izquierda*). En esta representación del *axis mundi* («eje del mundo», *derecha*), las ruedas representan las posiciones del círculo del Sol en los meses de verano e invierno, respectivamente.

Tierra, el fuego ascendió a las esferas celestes y dio lugar a las estrellas, la Luna y el Sol.

Anaximandro también teorizó sobre el futuro del cosmos. Pensaba que el agua de la Tierra iría desapareciendo poco a poco por efecto de los rayos del sol. En su *Meteorología*, Aristóteles refiere que, según Anaximandro, «el mar está disminuyendo por estarse secando, y que terminará por secarse del todo». Una vez más, estas reflexiones nos traen a la cabeza la descripción moderna del sistema solar, según la cual dentro miles de millones de años el Sol se convertirá en una gigante roja que abrasará nuestro planeta.

Vemos, pues, que la intuición de Anaximandro, que formuló sus hipótesis hace más de 2500 años, ha inspirado a científicos y filósofos desde la Grecia clásica hasta nuestros tiempos. En su obra *Antes del big bang: Una historia completa del universo*, el físico teórico de la Universidad de Pensilvania Martin Bojowald recuerda que la cosmología cíclica de Anaximandro comparte varios elementos comunes con la moderna cosmología cuántica. No en vano, dedica seis páginas de su libro a los filósofos presocráticos.



SIN ESTRELLA POLAR: Debido a su movimiento de precesión, el eje de rotación de la Tierra describe un círculo completo en torno al polo de la eclíptica con un período de unos 25.700 años, también llamado «año platónico». El eje terrestre apunta en la actualidad hacia un punto muy cercano a la estrella Polar, razón por la que esta parece casi fija en el cielo. En la época de Anaximandro, sin embargo, el polo celeste no estaba ocupado por ninguna estrella brillante. Puede que eso influyese en su idea de adscribir al firmamento una simetría cilíndrica, en lugar de esférica.

UN FRAGMENTO ENIGMÁTICO

Según los investigadores, al menos una de las citas de su tratado sobre la naturaleza probablemente nos haya llegado tal cual la formuló Anaximandro originalmente. Se trata de una declaración críptica y reveladora al mismo tiempo, que reza:

> *El nacimiento a los seres existentes les viene de aquello que se convierten al perecer, según la necesidad, pues se pagan mutua pena y retribución por su injusticia según la disposición del tiempo.*

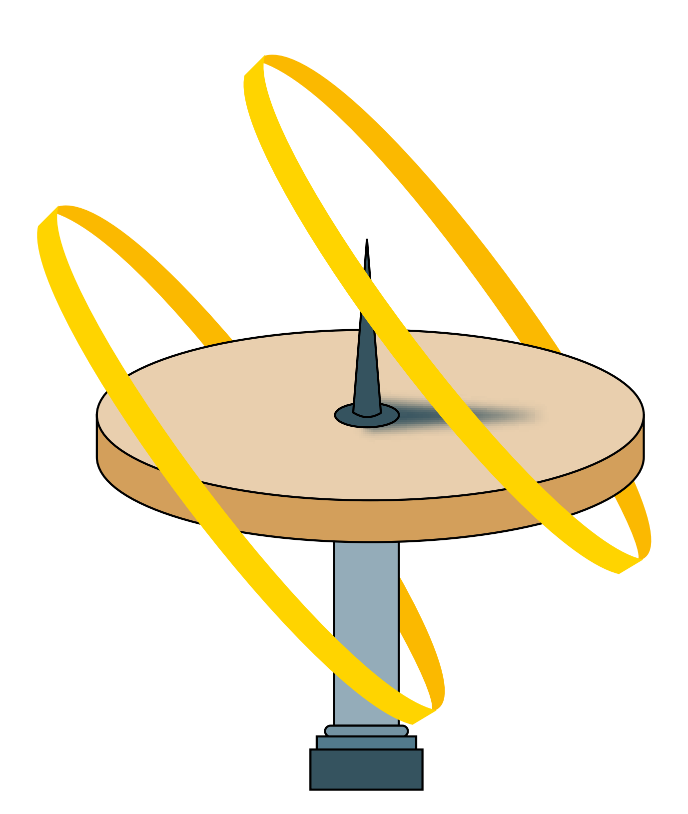
En la primera parte del fragmento se describe el principio fundamental de la cosmología cíclica: todo se origina del *ápeiron* y vuelve de nuevo a él. Anaximandro conecta este devenir recurrente con su noción de la justicia: al nacer las cosas a partir del *ápeiron*, se genera un desequilibrio que solo en el ocaso del universo será corregido para recuperar de nuevo la rectitud. La última frase, que sostiene que dicha evolución tiene lugar de acuerdo con «la disposición del tiempo», da fe de su enorme capacidad de abstracción. Todas las representaciones del mundo anteriores a Anaximandro suponían una evolución gobernada por un orden divino. Este fragmento, en cambio, nos trae a la cabeza la primera ley de la termodinámica, según la cual la energía total de un sistema cerrado permanece constante en el tiempo. Como señaló el escritor alemán Arno Schmidt, el *Fausto* de Goethe pone en boca de Mefistófeles la siguiente interpretación negativa de los pensamientos de Anaximandro:

> *¡Yo soy el espíritu que siempre niega!*
> *Y con razón,*
> *pues todo cuanto nace es digno de perecer.*

Anaximandro formuló también algunos de los primeros principios sobre una teoría de la evolución. Según escribía en el primer siglo de nuestra era el filósofo Aecio: «Anaximandro dijo que los primeros seres vivientes nacieron en lo húmedo, envueltos en cortezas espinosas (escamas), que, al crecer, se fueron trasladando a partes más secas y que, cuando se rompió la corteza (escama) circundante, vivieron, durante un corto tiempo, una vida distinta». Según Hipólito, Anaximandro habría defendido que «el hombre fue, en un principio, semejante a otro animal, a saber, el pez».

STERNE UND WELTRAUM/FUENTE: *ARCHEOLOGY AND THE ORIGINS OF PHILOSOPHY*, DE R. HAHN, STATE UNIVERSITY OF NEW YORK PRESS, 2010 *(ruedas de madera y axis mundi)*; ERNST E. VON VOIGT/STERNE UND WELTRAUM *(polo celeste)*

MODELO CÓSMICO: El reloj de sol construido por Anaximandro probablemente reflejase su concepción del universo. En él, un disco que representaba la Tierra descansaba sobre una columna. Fuera se situaban las ruedas de fuego del Sol, según el camino recorrido por el astro en los solsticios de verano e invierno. Una vara vertical emplazada en la parte central del disco proyectaba su sombra sobre la superficie.



Al igual que ocurriera con otros tantos autores de teorías científicas revolucionarias, también Anaximandro contribuyó al desarrollo de aplicaciones prácticas; una demostración más de que las elucubraciones en ciencia básica siempre han conducido a la innovación técnica. Aunque por desgracia no ha llegado hasta nosotros ningún vestigio directo de sus dispositivos, sabemos que participó de manera esencial en la invención y perfeccionamiento del reloj de sol, que convirtió en un instrumento astronómico de medida. (A modo de ejemplo de otro científico genial con espíritu inventor, tal vez quepa citar a Isaac Newton, cuyo telescopio de espejos es aún hoy muy apreciado por los astrónomos aficionados. El físico concibió su instrumento en 1672, inspirado por sus investigaciones teóricas sobre la naturaleza de la luz.)

Los relojes de sol simples, aquellos formados por una varilla inclinada que proyecta su sombra sobre un círculo horario y que tan a menudo vemos en las paredes o a ras de suelo, ya eran conocidos mucho antes en China, Egipto y Babilonia. Permitían medir el discurrir del día con cierto grado de aproximación. En el siglo III de nuestra era, sin embargo, Diógenes Laercio escribió que Anaximandro fue «el primero en inventar un gnomon, y lo colocó en Lacedemonia (Esparta) [...] para marcar los solsticios y equinoccios, y construyó un indicador de horas». Valiéndose de otras fuentes escritas y hallazgos arqueológicos, Hahn se propuso reconstruir el reloj de sol de Anaximandro. Según sus conclusiones, aquel instrumento era mucho más que un simple medidor de tiempo: constituiría un artilugio clave para entender la cosmología de Anaximandro.

Sobre una delgada columna se situaba una superficie cilíndrica horizontal de dos metros de diámetro, la cual representaba la Tierra. En su centro se alzaba una vara vertical de unos 50 centímetros de altura. Cabe suponer que podía transportarse y que habría acompañado a Anaximandro en sus viajes. Probablemente, en dirección norte desde la varilla hubiese dibujada una línea recta sobre la que se marcase la posición de la sombra al mediodía del comienzo de las cuatro estaciones del año. En torno a estas marcas, había dibujados círculos concéntricos sobre la superficie del disco. Probablemente, este tuviese anclados a ambos lados sendos anillos de bronce, a modo de representación del círculo de fuego del Sol en los solsticios. Así pues, además de un reloj de sol, el artilugio representaba el primer modelo del cosmos de la historia, con el que Anaximandro podía mostrar a los demás su concepción del universo.

Es probable que, en uno de sus viajes a Naucratis, descubriese que la longitud de la sombra proyectada por la varilla difería de la observada en Mileto y Esparta. Eso le hizo concluir que el punto medio de la Tierra no se hallaba en Delfos, como todo el mundo había supuesto hasta entonces, sino al sur de Naucratis (allí donde, en mitad del verano, la sombra desaparecería a la hora del mediodía).

A Anaximandro también se le atribuye el primer mapa del mundo conocido. Aunque este tampoco ha llegado hasta nuestros días, los testimonios de otros sabios de la Antigüedad permiten reconstruirlo de manera esquemática. En el centro se hallaba el Mediterráneo, con Europa al norte y Asia al sur. Toda la Tierra se encontraba rodeada por un océano que se extendía hasta el final del mundo habitable. Hacia el año 530 d.C., el historiador y geógrafo Hecateo de Mileto emprendió diversos viajes, en los que tomó mediciones con el objetivo de precisar el mapa de Anaximandro.

Aunque la cosmología de Anaximandro fue retomada por su discípulo Anaxímenes, unos 26 años más joven que él, este no la amplió demasiado. Entre otras diferencias, Anaxímenes postulaba que el origen de todas las cosas era el aire. Hubo que esperar unos dos siglos para que Platón y Aristóteles, quienes probablemente leyeron el tratado de Anaximandro, retomasen y desarrollasen sus ideas.

Mileto fue conquistada por los persas en el año 546 antes de nuestra era. Anaximandro, que por entonces contaba 64 años, moriría poco después. Aunque sus escritos, mapas y relojes de sol se perdieran, su cosmología, que aún nos ofrece grandes oportunidades para reflexionar, permanecerá para siempre con nosotros.

PARA SABER MÁS

Anaximander and the origins of Greek cosmology. C. Kahn. Columbia University Press, 1960.

Die Geburt des Logos bei den frühen Griechen. A. Schmidt. Logos Verlag, 2002.

Los filósofos presocráticos: Historia crítica con selección de textos. G. S. Kirk, J. E. Raven y M. Schofield, 2.ª edición. Editorial Gredos, 2003.

Antes del big bang: Una historia completa del universo. M. Bojowald. Editorial Debate, 2010.

Archaeology and the origins of philosophy. R. Hahn. State University of New York Press, 2010.

The first scientist: Anaximander and his legacy. C. Rovelli. Westholme Publishing, 2011.

NEUROCIENCIA





Más neuronas, menos ansiedad

El cerebro adulto genera neuronas todos los días. El descubrimiento de que las células nuevas nos ayudan a distinguir un recuerdo de otro podría dar lugar a nuevos tratamientos contra los trastornos de ansiedad

Mazen A. Kheirbek y René Hen

EN SÍNTESIS

Para que los recuerdos no se mezclen, el cerebro debe codificar las características de los sucesos y situaciones de manera que puedan distinguirse unos de otros. Este proceso se conoce como separación de patrones.

La separación de patrones permite diferenciar situaciones peligrosas de otras similares que no conllevan ningún riesgo. Las personas con en esta capacidad alterada pueden ser propensas a sufrir trastornos de ansiedad.

El proceso tiene lugar en una de las dos regiones del cerebro donde se generan neuronas a lo largo de toda la vida. Estas células inmaduras parecen ser fundamentales para la separación de patrones.

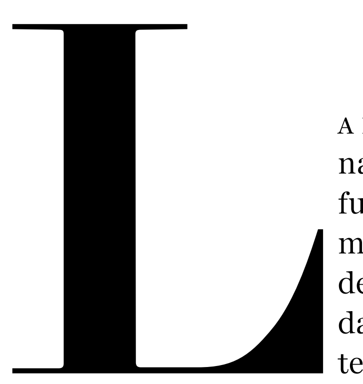
Las intervenciones que aumenten el número de células nuevas podrían regular el estado de ánimo y quizá tratar patologías como el trastorno por estrés postraumático.

THOMAS FUCHS



Mazen A. Kheirbek es profesor de neurobiología clínica y psiquiatría en la Universidad de Columbia e investigador en el Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York.

René Hen es catedrático de psiquiatría, neurociencia y farmacología en la Universidad de Columbia y director de la división de neurociencia integrativa del departamento de psiquiatría del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York. Los autores han trabajado juntos en el estudio del papel del giro dentado (y sus neuronas recién formadas) en la memoria y el estado de ánimo desde 2009.



LA IDEA DE QUE EL CEREBRO ADULTO NO PODÍA FORMAR NEURONAS nuevas ha constituido durante siglos un principio fundamental de la neurobiología. Incluso Santiago Ramón y Cajal, creador de la neurociencia moderna a finales del siglo XIX, declaró imposible tal renovación. Tras décadas de meticulosa observación e ilustración de la arquitectura microscópica de las neuronas y sus conexiones, el científico llegó a la conclusión de que en el cerebro adulto «las vías nerviosas son algo fijo, acabado, inmutable. Todo puede morir, nada renacer».

Así que cuando Joseph Altman, por aquel entonces en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), publicó una serie de artículos en los años sesenta del siglo XX en los que demostraba la formación de neuronas en el cerebro de cobayas adultas, fue en gran parte ignorado. Tal actitud no sorprendió, dado que, desde un punto de vista lógico, añadir nuevas neuronas a un cerebro completamente desarrollado tendría consecuencias desastrosas. Después de todo, si el órgano almacena información en redes de conexiones neurales, insertar de manera aleatoria células inexpertas en esas redes podría anular nuestra capacidad para codificar y recuperar la información y, en consecuencia, podría alterar nuestros recuerdos.

Pero la lógica no está a la altura de los resultados experimentales, y en los años noventa comenzaron a llegar más datos. Se aportaron pruebas de que en los cerebros adultos de ratones, monos e incluso humanos seguían formándose neuronas, a lo largo de la vida. En concreto, en dos regiones: una implicada en la olfacción y la otra, el hipocampo, en el aprendizaje, la memoria y las emociones.

Desde entonces, los investigadores se han preguntado sobre la función de esas neuronas recién nacidas. Aunque todavía no está claro su papel en el sistema olfativo, se han comenzado a desvelar sus secretos en el hipocampo. Los trabajos de nuestro grupo, entre otros, indican que tales células ayudarían a registrar los recuerdos para que se les identifique como únicos y se evite confundirlos con los posteriores. Este conocimiento podría dar pie al desarrollo de estrategias novedosas para tratar varios trastornos de ansiedad, como el trastorno por estrés postraumático (TEPT), dado que quienes lo sufren tienen dificultades en distinguir las situaciones peligrosas de las inocuas.

MEMORIA ENGAÑOSA

La memoria consiste en recordar y también en registrar. La mayoría de las veces es este último proceso el que más fascina, en el que un recuerdo vívido puede ser evocado por una simple visión, olor o sabor. El sabor de un bizcocho sumergido en una taza de té transportó de inmediato al narrador de *En busca del tiempo perdido*, de Marcel Proust, a las mañanas de domingo de su infancia:

> *En cuanto reconocí el sabor del pedazo de magdalena mojado en tila que mi tía me daba... la vieja casa gris con fachada a la calle, donde estaba su cuarto, vino como una decoración de teatro a ajustarse al pabelloncito del jardín...; así ahora... Combray entero y sus alrededores, todo eso, pueblo y jardines, que va tomando forma y consistencia, sale de mi taza de té.*

La capacidad de las señales sensoriales para evocar una experiencia previa, proceso conocido como terminación de patrones, es una de las funciones más importantes del hipocampo. Sin embargo, antes de poder recuperar un recuerdo, debe fijarse adecuadamente. Rememorar los detalles de un suceso de modo que podamos distinguirlo de otros, lo que se denomina separación de patrones, constituye la otra función básica del hipocampo. Gracias a esta capacidad, que parece estar asociada a la producción de nuevas neuronas, podemos (en la mayoría de los casos) recordar dónde aparcamos el coche esta mañana, a diferencia de ayer o la semana pasada.

Esta distinción resulta fundamental no solo para mantener ordenados los recuerdos, sino también para guiar nuestros actos (como dirigirnos al lugar donde pensamos haber visto por última vez nuestro coche). A diferencia de la terminación de patrones, que parece concentrarse en una región del hipocampo llamada CA3, la separación de patrones ocurre en una estructura cuneiforme conocida como giro dentado.

Decidimos estudiar el papel de las neuronas nuevas en la distinción de recuerdos en parte porque tales células aparecen justo en esta estructura. En esta zona del hipocampo las células madre neurales (las progenitoras de las neuronas nuevas) se hallan empaquetadas en una fina capa, la zona subgranular. Las células recién formadas migran desde allí hacia el resto del giro

dentado, donde se integran en los circuitos neurales existentes. En ratones, las células nuevas pueden representar hasta el 10 por ciento de las neuronas del giro dentado. Y un estudio reciente que empleó dataciones de carbono para estimar el momento en que se originaban ha demostrado que los humanos continuamos formando neuronas en el hipocampo hasta bien entrada la vejez, con una frecuencia constante de unas 1400 al día.

ANSIEDAD POR SEPARACIÓN

Para comprobar si las neuronas nuevas participan en la separación de patrones, en 2009 iniciamos algunos estudios con ratones. En primer lugar, inhibimos la neurogénesis con el fin de eliminar las neuronas jóvenes e inmaduras, o bien promovimos la supervivencia de estas células para aumentar su número. Examinamos entonces si tales manipulaciones afectaban a la capacidad de los animales experimentales para diferenciar entre situaciones semejantes.

Como muchos investigadores del comportamiento, usamos un tipo de condicionamiento desarrollado por el fisiólogo ruso Iván Pávlov en los primeros años del siglo xx. Pávlov se dio cuenta de que si hacía sonar una campana cuando daba de comer a sus perros, los animales asociaban el sonido con la comida y comenzaban a salivar al oír el repiqueteo de la campana. Durante los últimos cien años se ha utilizado ampliamente esta sencilla forma de aprendizaje para estudiar las bases neurales de la memoria.

Algunos estudios sobre el antidepresivo Prozac apoyan la idea de que una deficiencia en la producción de nuevas neuronas puede exacerbar los trastornos de ansiedad

En nuestros experimentos, en lugar de hacer sonar una campana para anunciar la llegada de la comida, entrenamos a los ratones a anticipar una suave descarga eléctrica en sus pies cuando se los sacaba de la jaula y se los introducía en una caja desconocida. Tras varias exposiciones, un animal aprende a asociar el nuevo entorno con la descarga, de modo que cada vez que se le sitúa en este recinto, se quedará paralizado por el miedo.

A continuación, con el fin de estudiar la separación de patrones en los ratones, los introdujimos en una caja muy similar a la primera, aunque no exactamente igual. Si la caja de la descarga era cuadrada con muros plateados, iluminación azul y olor a anís, la nueva poseía la misma forma y color pero un aroma de plátano o limón. Al principio los animales mostraban miedo. Sin embargo, cuando no llegaba ninguna descarga, aprendían pronto a diferenciar ambas situaciones: permanecían inmóviles en la caja de descarga pero relajados en la versión ligeramente distinta.

Pensamos que si la producción de neuronas nuevas resultaba fundamental para la separación de patrones, la inhibición de la neurogénesis en el giro dentado de un animal alteraría su aptitud para distinguir una situación de otra. Y así lo comprobamos. Los múridos sin neuronas nuevas se volvían muy asustadizos, reaccionando con miedo en ambos entornos incluso después de ocupar varias veces seguidas la caja inofensiva. Incapacitados para la separación de patrones, los animales generalizaban el miedo de la localización inicial, con lo que la ansiedad aparecía en cualquier lugar que se asemejara al de la experiencia desagradable.

Por otro lado, es posible aumentar el número de neuronas nuevas en el giro dentado del ratón mediante la eliminación de un gen que promueve la muerte de neuronas jóvenes innecesarias. Los animales resultantes, que presentan un giro dentado más grueso, diferencian mejor entre la caja de la descarga y la que se le parece, y pronto se encuentran cómodos en el recinto que ha demostrado ser seguro. Estas observaciones confirman que las neuronas recién formadas están implicadas en la codificación y discriminación entre recuerdos relacionados pero distintos.

Otros laboratorios han obtenido resultados similares. Investigadores liderados por Fred. H. Gage, del Instituto Salk de Estudios Biológicos, cuyo trabajo dio pie a la expansión de los estudios sobre neurogénesis en los años noventa, y por Timothy Bussey, de la Universidad de Cambridge, han revelado que la eliminación de nuevas neuronas en el cerebro de ratones adultos disminuye su capacidad para distinguir objetos próximos entre sí (evaluada según su aptitud para elegir el brazo correcto en un laberinto o tocar con el hocico la imagen correcta en una pantalla de ordenador). El laboratorio de Bussey ha demostrado, además, que la potenciación de la neurogénesis mejora los resultados del animal en la prueba de tocar la pantalla. De igual modo, mediante un protocolo de condicionamiento similar al nuestro, Susumu Tonegawa y sus colaboradores del MIT han confirmado que los ratones sin neuronas nuevas son incapaces de distinguir entre situaciones peligrosas y seguras.

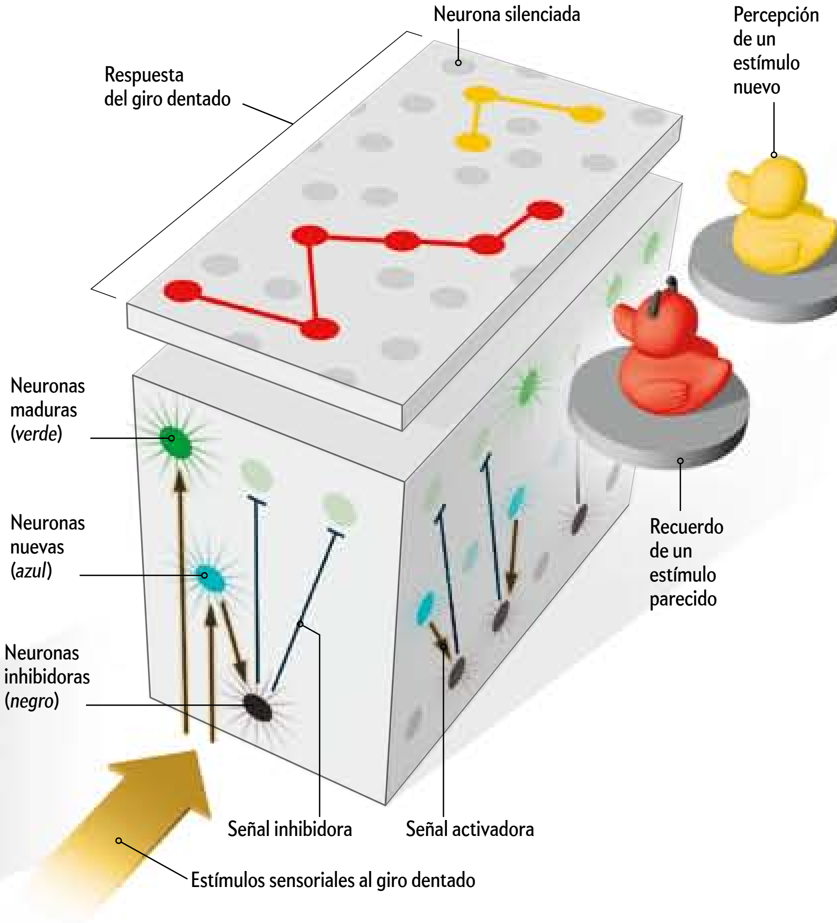
CUANDO MENOS ES MÁS

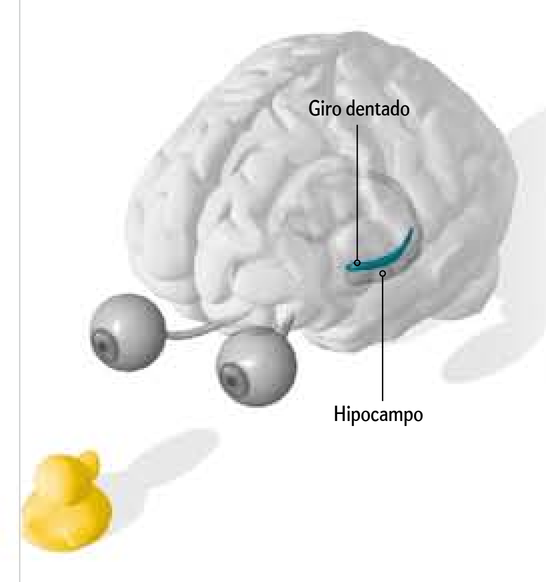
No se han realizado estudios en voluntarios humanos sobre el efecto de inhibir o promover la generación de neuronas. Pero si la neurogénesis fuera importante para la separación de patrones en las personas, cabría esperar que la alteración de este proceso iría unida a algún tipo de perturbación detectable en la actividad del giro dentado, donde nacen y residen las neuronas nuevas. Mediante el empleo de la resonancia magnética funcional para medir la actividad neural, Michael Yassa, de la Universidad Johns Hopkins, y Craig Stark, de la Universidad de California en Irvine, demostraron que los individuos que presentaban dificultades en diferenciar elementos similares mostraban una elevada actividad en el giro dentado.

Aunque el descubrimiento de hiperactividad, en lugar de una función reducida, parezca contradictorio, podría tener sentido. Si cada situación evocara una estimulación generalizada de las neuronas del giro dentado (pongamos por caso, 95 neuronas activadas en una población de 100), los recuerdos asociados se confundirían y no podrían discernirse. Por el contrario, el giro dentado acentúa las diferencias entre un suceso y el siguiente mediante la activación selectiva de subconjuntos de neuronas independientes, no solapantes. De este modo, el lugar donde hemos aparcado hoy activa unas 5 neuronas de las 100 del giro

La función de las neuronas nuevas

Las neuronas de nueva hornada en el giro dentado del cerebro (*abajo*) participan en la separación de patrones, la capacidad para distinguir entre experiencias parecidas. Los autores han propuesto una hipótesis para explicar la manera en que las neuronas nuevas contribuyen a la separación de patrones (*a la derecha*) y por qué su ausencia podría hacer que una persona confundiera una situación sin riesgo con otra atemorizante vivida en el pasado (*más a la derecha*), como sucede en el trastorno por estrés postraumático.





¿Cómo destacan las neuronas nuevas las diferencias entre experiencias?

Las neuronas recientes podrían contribuir a la separación de patrones al codificar mejor que las antiguas la información novedosa. Pero los autores proponen otro mecanismo: después de que los estímulos externos activen a la vez células nuevas y antiguas, las nuevas hacen que las neuronas inhibidoras repriman gran parte de la actividad del giro dentado (*tonos atenuados*). Este efecto destaca con fuerza los detalles que diferencian la nueva experiencia (*amarillo*) de otra antigua similar (*rojo*) que tal vez resultara siniestra.

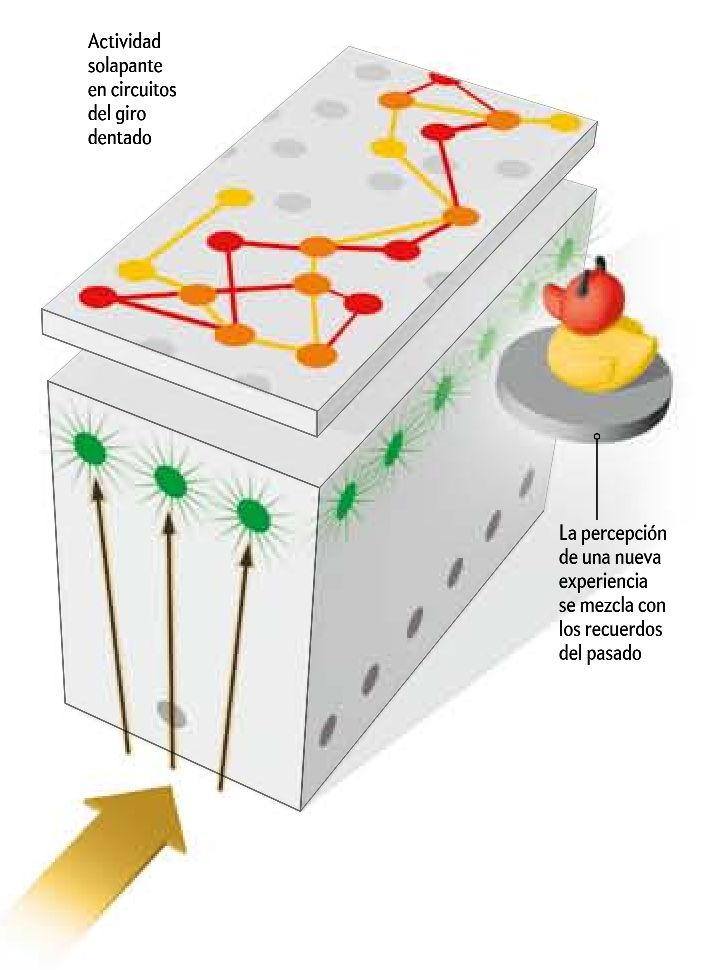
TAMI TOLPA

dentado, mientras que la localización de ayer, hizo disparar otras 5 distintas.

Hemos comenzado a conjeturar que las neuronas nuevas promoverían la separación de patrones al controlar la actividad global del giro dentado. A medida que maduran, parecen interaccionar preferentemente con neuronas inhibidoras. Cuando estas últimas se excitan, atenúan la actividad de otras células en el giro dentado. Tal conexión entre neuronas recién formadas y represión del giro dentado se refleja en estudios con ratones en los que se ha eliminado la neurogénesis. Estos animales, que carecen de neuronas recientes, exhiben una elevada actividad espontánea en el giro dentado, lo que hace pensar que este tipo de células son las responsables de regular la actividad neural general.

Si la neurogénesis se halla realmente implicada en la separación de patrones en los humanos, este descubrimiento podría ayudar a entender mejor la causa de los trastornos de ansiedad como el TEPT. Los psicólogos han sospechado durante mucho tiempo que la generalización excesiva de un recuerdo contribuye a los trastornos de ansiedad, marcados por una respuesta de miedo exagerada y a veces incapacitante, incluso en situaciones que no presentan un riesgo inmediato. Esta reacción inapropiada puede deberse a una disminución en la capacidad para distinguir entre un trauma pasado y una situación inocua que presenta algunas similitudes con el suceso traumático. De este modo, si durante un picnic se oye un fuerte estallido, los individuos con una separación de patrones normal tal vez se asusten momentáneamente, pero pronto se darán cuenta de que el parque no es una zona de guerra y continuarán comiendo. En cambio, un veterano de guerra con una separación de patrones alterada no podrá distinguir el petardeo de un coche del recuerdo del campo de batalla, lo que le puede provocar un ataque de pánico.

Algunos experimentos han aportado pruebas sobre la posible conexión entre la separación de patrones anómala y los trastornos de ansiedad en humanos. Shmuel Lissek, de la Universidad de Minesota, y sus colaboradores han demostrado así que las



Sin neuronas nuevas reina la confusión
Según la hipótesis de los autores, la ausencia de neuronas nuevas elimina el efecto de las células inhibidoras en el giro dentado. Ello provoca que un mayor número de células se activen en respuesta a los nuevos estímulos y a los recuerdos que estos evocan. Como resultado, las representaciones neurales de las experiencias se solapan en exceso y se confunde la percepción de ambos eventos.

personas que padecen trastornos de pánico tienden a sobresaltarse cuando ven un objeto parecido a otro que han asociado a una ligera descarga eléctrica en la muñeca.

Varios estudios sobre el antidepresivo Prozac apoyan la hipótesis de que la producción insuficiente de neuronas nuevas puede fomentar los trastornos de ansiedad. El fármaco alivia los síntomas tanto en animales como en humanos. Los ratones tratados están menos nerviosos y se muestran más atrevidos cuando se los introduce en un ambiente nuevo. Hemos observado que este mayor atrevimiento inducido depende por completo de las nuevas neuronas. Los tratamientos que frenan la formación de neuronas suprimen los efectos ansiolíticos del Prozac, unos resultados que publicamos en *Science* en 2003.

Desde entonces, uno de nosotros (Hen), en un estudio realizado en colaboración con la Universidad de Columbia, ha demostrado que la neurogénesis es necesaria para que el Prozac alivie los comportamientos depresivos en macacos adultos. Estamos también comenzando a explorar el papel de las neuronas nuevas en humanos. Mediante el examen de cerebros post mórtem donados, hemos determinado que los tratamientos con antidepresivos aumentan el número de células madre neurales (las progenitoras de las neuronas nuevas) en el giro dentado de pacientes con trastornos depresivos agudos. Todavía hay que determinar si la neurogénesis resulta necesaria para que estos medicamentos traten con eficacia la depresión y la ansiedad en humanos.

ALIVIO DEL DOLOR

Dado el creciente reconocimiento del papel del giro dentado (y sus neuronas recién formadas) en la separación de patrones y posiblemente en la eficacia de los antidepresivos, sospechamos que mucha gente que lidia con la depresión, el TEPT y el declive cognitivo asociado a la edad podría beneficiarse de intervenciones que promuevan la neurogénesis en el cerebro adulto. Se ha comprobado que en los animales esta puede ser estimulada mediante ejercicio físico. De hecho, el descubrimiento de Cage de que los ratones adultos que corrían en una rueda giratoria presentaban un mayor número de neuronas hizo reavivar el interés en la neurogénesis a finales de los años noventa. Sin embargo, el ejercicio físico y los antidepresivos como el Prozac probablemente también influyen en el comportamiento y la actividad neural de otros modos (por ejemplo, reforzando y aumentando el número de conexiones entre neuronas) distintos a los efectos sobre la neurogénesis.

Una intervención más directa que favoreciera la aparición de neuronas nuevas ayudaría a corregir de manera específica las deficiencias en la separación de patrones que podrían desencadenar el pánico en algunos casos de TEPT o trastornos de ansiedad. Una investigación reciente sobre sustancias que aumenten la neurogénesis en el giro dentado del ratón adulto ha señalado un candidato prometedor, llamado P7C3, que promueve la supervivencia de las neuronas recién nacidas. Junto con los estudios en los que demostramos reducir la ansiedad en ratones al inhibir la muerte de neuronas nuevas, este trabajo nos hace albergar esperanzas de que las estrategias farmacológicas novedosas que favorezcan la neurogénesis podrían ayudar a los que sufren ansiedad.

Aunque Ramón y Cajal nunca imaginó que el cerebro adulto pudiera generar neuronas nuevas, quizá pensó en el potencial terapéutico del rejuvenecimiento neural. Tal y como observó en su libro de 1914 *Degeneración y regeneración del sistema nervioso*, «Toca a la ciencia del porvenir casar, si ello es posible, la ardua sentencia».

PARA SABER MÁS

Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. A. Sahay et al. en *Nature*, vol. 472, págs. 466-470, abril de 2011.
Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. M. A. Kheirbek et al. en *Nature Neuroscience*, vol. 15, págs. 1613-1620, diciembre de 2012.
Adult neurogenesis in the mammalian hippocampus: Why the dentate gyrus? L. J. Drew, S. Fusi y R. Hen en *Learning and Memory*, vol. 20, n.º 12, págs. 710-729, diciembre de 2013.

EN NUESTRO ARCHIVO

Regeneración de las células nerviosas en adultos. Gerd Kempermann y Fred H. Gage en *IyC*, julio de 1999.
Regeneración cerebral. Fred H. Gage en *IyC*, noviembre de 2003.
Neurogénesis en adultos. H. Breuer y A. Lessmöllmann en *MyC* n.º 14, 2005.
Neurogénesis. Gerd Kempermann en *MyC* n.º 19, 2006.

por H. Joachim Schlichting

H. Joachim Schlichting es exdirector del Instituto para Didáctica de la Física de la Universidad de Münster.



Verdades resbaladizas

Basta una fina capa de agua para hacer que el hielo resbale. Sin embargo, pocos saben cómo se forma

Un charco helado tiene varias cosas en común con un vidrio: ambos son cuerpos sólidos, más o menos translúcidos y bastante lisos. Pero, mientras que el hielo resulta muy resbaladizo, un vidrio seco opone una resistencia considerable cuando intentamos deslizar un dedo sobre él. Cuando algo resbala tanto como el hielo, parece que el rozamiento desaparezca y que no haya agarre posible... para alegría de los deportistas de invierno y horror de los automovilistas.

Pero ¿por qué el hielo resbala y un vidrio no? Todos creemos saberlo, pero la mayoría se equivoca en su respuesta. Según una explicación muy extendida, la superficie de hielo se deshace cuando sobre él se ejerce una fuerte presión (por ejemplo, con la cuchilla de unos patines), lo cual crea una película de agua resbaladiza. Esto, sin embargo, no es correcto.

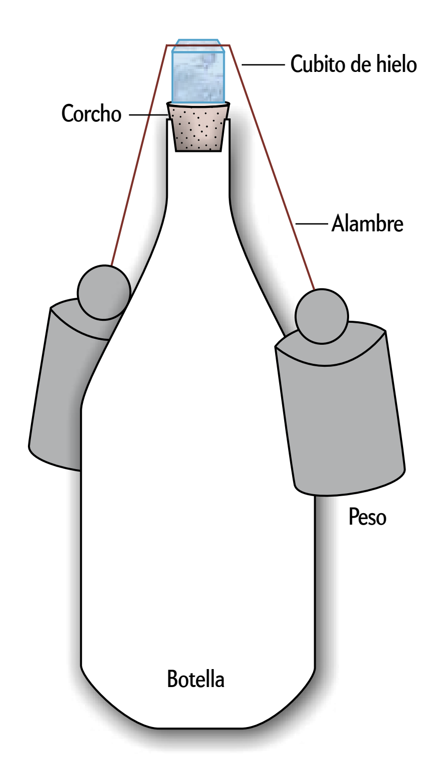
En cualquier caso, el agua parece desempeñar un papel fundamental. La experiencia cotidiana nos enseña que un efecto similar al que produce el hielo resbaladizo puede ocurrir a temperaturas muy superiores a la del punto de congelación del agua. Así sucede, por ejemplo, con un suelo de baldosas mojado. De hecho, solo necesitaremos humedecer un poco nuestro vidrio para que comience a resbalar. Formulemos, pues, la hipótesis de que la humedad constituye la causa de deslizamiento. Pero, en el caso del hielo ¿no debería el agua líquida congelarse al instante?

Para fijar ideas, pensemos primero con mayor detenimiento en qué ocurre con unos patines de hielo. Por regla general, la materia responde a un aumento de presión reduciendo su volumen; de hecho, aplicar una presión muy elevada puede llegar incluso a solidificar materiales. El hielo constituye la gran excepción: a un aumento de presión, reacciona igualmente con una reducción de volumen; sin embargo, no permanece sólido, sino que se deshace, ya que el agua presenta la extraña propiedad de ocupar un volumen mayor en estado sólido que en estado líquido.

Esta circunstancia puede comprobarse por medio de un experimento sencillo, aunque algo engañoso. Se coloca un alambre fino encima de un cubito de hielo y se atan pesos a cada extremo. Por efecto de la presión, el hielo comenzará a deshacerse, el alambre se abrirá paso a través del cubito y, en su parte superior, el agua volverá a congelarse.

Un examen al diagrama de fases del agua nos revelará que, a –1 grados Celsius, se necesita una presión de 14 millones de pascales para elevar la temperatura del hielo en un grado; es decir, para alcanzar el punto de fusión. Como sabemos, la presión mecánica P viene dada por $P = F/S$, donde F denota la fuerza aplicada y S la superficie. Por tanto, dado que el área de contacto entre los patines y el hielo es mínima, las cuchillas ejercerán sobre el hielo una presión muy elevada.

No obstante, si consideramos un patinador de 80 kilos y aproximamos la aceleración de la gravedad a 10 metros por segundo al cuadrado, obtendremos una fuerza de unos 80 newtons. En el caso de unas cuchillas muy finas, con una superficie de contacto de 0,0001 metros cuadrados (un centímetro cuadrado), estas ejercerían una presión de unos 8 millones de pascales. Por tanto, aunque se trata de una cifra muy elevada, no basta para derretir el hielo.



COLOCADO SOBRE UN CUBITO DE HIELO, un alambre con pesos atados en sus extremos fundirá y atravesará el hielo. El fenómeno no solo obedece a la presión ejercida por el alambre, sino también a la elevada conductividad térmica del metal. Gracias a ella, la energía térmica se transporta con eficiencia al punto de contacto.

SPEKTRUM DER WISSENSCHAFT SEGÚN H. JOACHIM SCHLICHTING

¿Fuentes de calor?

Solo cuando el hielo se encuentre a temperaturas muy cercanas a los cero grados Celsius podremos conseguir un efecto apreciable. En ello reside uno de los mensajes del experimento con el cubito de hielo que muy a menudo se pasa por alto. Cuando la diferencia de temperaturas es tan baja, interviene junto a la presión un segundo factor: la conductividad térmica del material. El alambre consigue abrirse paso derritiendo el hielo gracias a que el metal conduce estupendamente el calor, con lo que transmite energía térmica hacia el punto de contacto con gran eficiencia. De hecho, si sustituimos el alambre por un hilo de nailon del mismo grosor, comprobaremos que el proceso transcurre con mayor lentitud.



CUANTO MÁS ESTRECHA SEA LA CUCHILLA DE UN PATÍN, mayor presión ejercerá sobre el hielo. Aunque a menudo se achaca a este efecto la formación de una película de agua líquida y, con ella, el carácter resbaladizo del hielo, la verdadera razón es otra: la superficie de hielo experimenta una «fusión anticipada» que hace que el agua se torne líquida por debajo de la temperatura de fusión.

THINKSTOCK/36CLICKS

Pero, sea por una razón u otra, el deshielo por presión solo parece relevante a temperaturas cercanas al punto de congelación. Por tanto, a temperaturas muy bajas el hielo debería mostrarse tan áspero como un vidrio seco. Pero no ocurre así: la experiencia nos dice que la temperatura ideal para practicar patinaje sobre hielo ronda los 5,5 grados bajo cero. Para el hockey sobre hielo se halla en torno a los 9 grados bajo cero, e incluso a −30 grados aún podremos patinar sobre un lago helado.

En la búsqueda de mejores explicaciones, llegaremos con facilidad a otra hipótesis natural: ¿puede que el calor generado por el rozamiento desempeñe algún papel? En las anotaciones que se han conservado de la expedición que en 1913 llevó a Robert Falcon Scott al Polo Sur y que trágicamente acabó con la vida de todos sus miembros, se mencionaba que la nieve se comportaba «como arena» a temperaturas inferiores a 40 grados bajo cero.

Por tanto, la nieve, que se compone de finos cristales de hielo, también puede oponer resistencia al deslizamiento, al menos cuando está seca y muy fría. Al comunicarle calor, reducimos esa resistencia: la energía que debemos aplicar para vencer el rozamiento no depende de la temperatura de la superficie y contribuye a aumentarla. En 1997, el grupo de Samuel C. Colbeck, del Ejército estadounidense, demostró el fenómeno por medio de un experimento. Al equipar unos patines de hielo y unos esquíes con sensores térmicos, los investigadores comprobaron que la temperatura aumentaba con la velocidad.

Sin embargo, la cantidad de calor que se genera de esta forma resulta insignificante. De hecho, el hielo continúa siendo resbaladizo por debajo de los cero grados incluso cuando los patinadores permanecen quietos. Por tanto, aún no hemos solucionado nuestro problema, ya que ni la presión ni el rozamiento pueden por sí solos explicar la formación de una capa de agua líquida.

Faraday y la segunda ley

La pregunta ya había llamado la atención de Michael Faraday. En 1850, el naturalista inglés observó que, cuando varios bloques de hielo entraban en contacto, se congelaban formando una sola pieza, de lo que dedujo que debían estar recubiertos por una película de agua líquida. Sin embargo, nunca logró convencer a sus coetáneos, por lo que sus conclusiones cayeron en el olvido. Solo cien años después, y mediante métodos mucho más refinados, pudo demostrarse la existencia de un proceso de «fusión anticipada» del hielo; es decir, un cambio de estado a la fase líquida que tiene lugar antes de que se alcance la temperatura de fusión.

En 1998, Astrid Döppenschmidt y Hans Jürgen Butt, de la Universidad de Maguncia, consiguieron medir con precisión dicho efecto. Con ayuda de un microscopio de fuerzas atómicas, comprobaron que el grosor de la película de agua formada sobre el hielo era de unos 70 nanómetros a −0,7 grados. Sin embargo, para una temperatura de −24 grados, su grosor ascendía a 12 nanómetros. Así pues, el espesor de la capa de agua (y, por tanto, el grado en que el hielo resbalará) disminuye con la temperatura. El umbral inferior se alcanza a −33 grados. A una temperatura menor, como en el Polo Sur, la capa de agua fundida desaparece.

Pero ¿cómo encaja todo lo anterior con el segundo principio de la termodinámica? Este nos dice que la naturaleza se empeña en disipar al entorno tanta energía como sea posible. Así pues, cabría esperar que las moléculas de agua prefiriesen congelarse antes que derretirse, ya que de esta manera liberarían más energía.

La respuesta llega al tener en cuenta el papel de las superficies de contacto en el balance energético: puede verse que se necesita más energía para crear una superficie de contacto entre un cristal de hielo perfecto y el aire, que para mantener las superficies de contacto entre el hielo y la capa de fusión y entre esta y el aire. Al final, como siempre, al entorno se disipa la máxima cantidad de energía.

Hay una manera de visualizar el fenómeno que nos permitirá entenderlo sin realizar cálculos. Las partículas exteriores establecen con sus compañeras menos enlaces que las interiores, por lo que no dan lugar a una estructura tan rígida como la que forman las moléculas en el seno del cristal. Por esa razón, la superficie del hielo comenzará a deshacerse a temperaturas inferiores a las que predice el diagrama de fases del agua.

Varias investigaciones recientes han demostrado que la fusión superficial no se limita al hielo, sino que se da también en otras sustancias. Así, el plomo empieza a revestirse de una capa fluida a 40 grados por debajo de su punto de fusión. Sin embargo, dado que la mayoría de los materiales cotidianos presentan puntos de fusión muy elevados (el del plomo se sitúa en 327,5 grados Celsius), el hielo seguirá siempre proporcionándonos nuestro mejor ejemplo.

por Bartolo Luque



Bartolo Luque es físico y profesor de matemáticas en la Universidad Politécnica de Madrid. Sus investigaciones se centran en la teoría de sistemas complejos.

Radicales infinitamente jerarquizados

¿Qué sentido tiene que podamos morir si nunca hemos nacido?

Los matemáticos llaman radicales jerarquizados, o anidados, a las expresiones algebraicas como $\sqrt{2+\sqrt{2}}$, en las que aparecen radicales dentro de radicales. Cuando el anidamiento de raíces no tiene fin, como ocurre en $\sqrt{2+\sqrt{2+\sqrt{2+\cdots}}}$, reciben el nombre de radicales infinitamente jerarquizados. Los puntos suspensivos indican la elipsis de una cascada infinita de radicales encajados, los cuales siguen la pauta apuntada por los primeros términos. Incluso aquellos lectores acostumbrados a los fractales geométricos (figuras en las que las partes constituyen una repetición a distintas escalas del todo) sentirán fascinación ante esta autosemejanza tipográfica. ¿Se atreve el lector a calcular el valor del ejemplo?

De hecho, esa autosemejanza nos ayudará a evaluarlo. Si llamamos x al valor que buscamos, podemos escribir:

$$\sqrt{2+\underbrace{\sqrt{2+\sqrt{2+\cdots}}}_{x}}=x\,.$$

Observe que nos encontramos ante una estructura algebraica que se contiene a sí misma: la subestructura señalada con llave es idéntica a la expresión completa. Si ahora elevamos al cuadrado a ambos lados, obtendremos la ecuación de segundo grado $2 + x = x^2$, cuya única solución positiva es $x = 2$.

Es probable que la primera aparición de radicales infinitamente jerarquizados date de 1593, año en que el matemático francés François Viète publicó su célebre fórmula del número π:

$$\frac{2}{\pi}=\frac{\sqrt{2}}{2}\cdot\frac{\sqrt{2+\sqrt{2}}}{2}\cdot\frac{\sqrt{2+\sqrt{2+\sqrt{2}}}}{2}\cdot\,\ldots$$

Los radicales jerarquizados aparecen de manera natural en situaciones muy variopintas. Por ejemplo, si iteramos la conocida —y odiada— fórmula del coseno del ángulo medio, $\cos(\theta/2)=\sqrt{(1+\cos\theta)/2}$, comenzando con el ángulo recto, $\theta = \pi/2$, generaremos la sucesión:

$$\cos(\pi/4)=\frac{1}{2}\sqrt{2},\ \cos(\pi/8)=\frac{1}{2}\sqrt{2+\sqrt{2}},$$

$$\cos(\pi/16)=\frac{1}{2}\sqrt{2+\sqrt{2+\sqrt{2}}}\ \ldots$$

cuyo término general viene dado por:

$$\cos(\pi/2^{n+1})=\frac{1}{2}\sqrt{2+\sqrt{2+\sqrt{2+\cdots}}}\,,$$

con n doses anidados. Tomando el límite en el que n tiende a infinito, concluimos que:

$$2\cos 0 = 2 = \sqrt{2+\sqrt{2+\sqrt{2+\cdots}}}\,,$$

de acuerdo con nuestro resultado previo.

Visto lo anterior, ¿será $\sqrt{3+\sqrt{3+\sqrt{3+\cdots}}}$ igual a 3? Obviamente, no. El mismo truco que hemos empleado arriba nos conduce ahora a la ecuación $3 + x = x^2$, cuya solución positiva es $x = (1+\sqrt{13})/2 = 2{,}30277...$

Planteémonos ahora la cuestión de modo más general: ¿qué relación existe entre a y x en la expresión $\sqrt{a+\sqrt{a+\sqrt{a+\cdots}}}=x$? Atendiendo de nuevo a su autosemejanza, resulta sencillo transformarla en la ecuación de segundo grado $a + x = x^2$, o, lo que es lo mismo, $a = x(x - 1)$. Así pues, acabamos de demostrar que todo número $x > 1$ puede escribirse como el radical infinitamente jerarquizado anterior con $a = x(x - 1)$. Por ejemplo, $3=\sqrt{6+\sqrt{6+\sqrt{6+\cdots}}}$.

Podemos ir más allá y emplear raíces que no sean cuadradas. El lector comprobará con facilidad que $\sqrt[3]{1+\sqrt[3]{1+\sqrt[3]{1+\cdots}}}=\psi$ puede reescribirse como $\psi^3 - \psi - 1 = 0$, cuya única solución real es $\psi = 1{,}32471...$ En 1928, este número fue bautizado por el arquitecto Dom Hans van der Laanen como «número de plástico», o «constante plástica», en la estela del famoso número de oro.

Fracciones continuas

El número áureo, ϕ, suele asociarse a cuestiones geométricas o a la sucesión de Fibonacci. Sin embargo, tiene también una sencilla expresión en forma de fracción continua:

$$\phi = 1+\underbrace{\frac{1}{1+\frac{1}{1+\frac{1}{1+\cdots}}}}_{\phi}\,.$$

Como indica la llave, también las fracciones continuas pueden mostrar una



FRANÇOIS VIÈTE, matemático francés del siglo XVI, introdujo en 1593 una fórmula para expresar el número π a partir de radicales infinitamente jerarquizados. Viète llegó a dicha expresión a partir del perímetro de polígonos regulares inscritos en el círculo de radio unidad.

DOMINIO PÚBLICO

estructura autosimilar, por lo que para calcularlas podemos aplicar el mismo truco de antes. En este caso, obtendremos $\phi = 1 + 1/\phi$, cuya solución positiva es, en efecto, el número áureo: $\phi = (1 + \sqrt{5})/2$.

Si reordenamos la ecuación anterior como $1 + \phi = \phi^2$, comprobaremos que se trata de la misma expresión que hemos asociado a nuestros radicales con $a = 1$. Así que, sorprendentemente:

$$1 + \cfrac{1}{1 + \cfrac{1}{1 + \cfrac{1}{1 + \cdots}}} = \phi = \sqrt{1 + \sqrt{1 + \sqrt{1 + \sqrt{1 + \cdots}}}}\ .$$

El lector empezará a sospechar que esta relación particular probablemente tenga más recorrido. Y, en efecto, podremos generalizarla si consideramos radicales infinitamente jerarquizados algo más complejos:

$$\sqrt{a + b\sqrt{a + b\sqrt{a + \cdots}}} = x\ .$$

Al tomar $b = 1$, vemos que nuestros nuevos radicales incluyen el caso anterior. La autosemejanza sigue existiendo, gracias a la cual obtenemos la ecuación $x^2 - bx - a = 0$, que puede reescribirse como $a = x(x - b)$. Observemos que, si x denota un número natural, existen $x - 1$ pares de números naturales $(a\,,b)$ con $0 < b < x$ que satisfacen la expresión anterior. Así pues, hemos descubierto una nueva manera de representar los números naturales: mediante radicales infinitamente jerarquizados. Por ejemplo:

$$4 = \sqrt{12 + \sqrt{12 + \sqrt{12 + \cdots}}} = \sqrt{8 + 2\sqrt{8 + 2\sqrt{8 + \cdots}}} = \sqrt{4 + 3\sqrt{4 + 3\sqrt{4 + \cdots}}}\ .$$

Si ahora tomamos $a = 0$, nuestros nuevos radicales se convierten en $\sqrt{b\sqrt{b\sqrt{b\cdots}}}$. La solución hallada arriba nos dice que $a = 0 = x(x - b)$; es decir, que $x = b$. Este resultado puede también obtenerse a partir de otra vieja estructura autosimilar: la serie geométrica de razón 1/2. Reescribiendo el radical anidado como un producto de radicales, obtenemos que $x = b^{1/2} b^{1/4} b^{1/8} \cdots = b^{1/2+1/4+1/8+\cdots} = b$.

Para obtener la relación entre radicales infinitamente jerarquizados y fracciones continuas, basta con escribir la ecuación $x^2 - bx - a = 0$ como la «ecuación solución» de la fracción continua $b + a/x = x$. De modo que:

$$b + \cfrac{a}{b + \cfrac{a}{b + \cfrac{a}{b + \cdots}}} = \sqrt{a + b\sqrt{a + b\sqrt{a + \cdots}}}\ .$$

Por este motivo, los radicales infinitamente jerarquizados suelen también llamarse radicales continuos. De hecho, existe una sencilla forma general que engloba tanto a las fracciones continuas como a los radicales continuos: la potencial continua (*véase el recuadro*).

La pregunta de Ramanujan

Tal vez no hayamos sido muy precavidos con nuestra forma de manejar las cosas. Supongamos que deseamos calcular $x = \sqrt{1 - \sqrt{1 - \sqrt{1 - \cdots}}}$. Si empleamos nuestro viejo truco, obtendremos $x^2 = 1 - x$, por lo que $x = (-1 + \sqrt{5})/2$, el inverso del número áureo. Sin embargo, este resultado es absurdo. Si nos fijamos en los sucesivos «aproximantes» de nuestro radical jerarquizado, veremos que:

$$\sqrt{1} = 1,\ \sqrt{1 - \sqrt{1}} = 0,\ \sqrt{1 - \sqrt{1 - \sqrt{1}}} = 1,\ \cdots .$$

Es decir, nos encontramos ante una sucesión alternante entre 0 y 1, por lo que no converge. Existen herramientas como el teorema de convergencia de Herschfeld o el test del cociente de Dixon Jones para tratar estos casos, que siguen siendo de interés entre los investigadores.

La convergencia de sucesiones nos muestra otra manera de enfocar los radicales jerarquizados. Si hasta ahora los hemos visto como estructuras estáticas autosimilares, podemos también entenderlos «dinámicamente». Por ejemplo, $\sqrt{a + \sqrt{a + \sqrt{a + \cdots}}} = x$ puede verse como el resultado del proceso consistente en tomar el límite cuando n tiende a infinito de la ecuación:

$$f(n+1) = \sqrt{a + f(n)}$$

(donde $n \geq 1$ y $a > 0$) con condición inicial $f(1) = \sqrt{a}$. Resulta inmediato ver que su iteración genera la sucesión de aproximantes:

$$f(1) = \sqrt{a},\ \ f(2) = \sqrt{a + \sqrt{a}},\ \ f(3) = \sqrt{a + \sqrt{a + \sqrt{a}}}\ \ldots$$

Y, puesto que se trata de una sucesión creciente y acotada, sabemos que es convergente.

Este cambio de perspectiva nos permite estudiar casos como:

$$\sqrt{1 + \sqrt{2 + \sqrt{3 + \sqrt{4 + \cdots}}}} = 1{,}7579327566\ldots\ ,$$

GENERALIZACIONES

LA POTENCIAL CONTINUA

La siguiente expresión autosimilar, conocida como potencial continua,

$$x = a + b\Big(\underbrace{a + b(a + b(a + \cdots)^p)^p}_{x}\Big)^p\ ,$$

engloba tanto a los radicales como a las fracciones continuas. Si $p = 1/n$, obtenemos radicales anidados:

$$a + b\sqrt[n]{a + b\sqrt[n]{a + b\sqrt[n]{a + \cdots}}}\ ,$$

Mientras que, si $p = -1$, recuperamos las fracciones continuas:

$$a + \cfrac{b}{a + \cfrac{b}{a + \cfrac{b}{a + \cdots}}}\ .$$

Si $p = 1$ y $b = 1/c$, tenemos fracciones continuas ascendentes:

$$a + \cfrac{a + \cfrac{a + \cfrac{a + \cdots}{c}}{c}}{c}\ ,$$

y si $p = -1/n$ obtendremos un híbrido de fracciones y radicales continuos:

$$a + \cfrac{b}{\sqrt[n]{a + \cfrac{b}{\sqrt[n]{a + \cfrac{b}{\sqrt[n]{a + \cdots}}}}}}\ .$$

Por supuesto, la expresión puede generalizarse aún más. Si queremos mantenerla tratable, podemos hacer que a, b y p varíen de alguna manera controlada. El siguiente método constructivo, expuesto por J. R. Fielding en la entrada «Nested radical» de *MathWorld* (http://mathworld.wolfram.com/NestedRadical.html), sería un ejemplo. Primero reescribiremos astutamente el desarrollo en serie del número e de la siguiente manera:

$$e = 1 + \frac{1}{1!} + \frac{1}{2!} + \frac{1}{3!} + \cdots = 1 + 1 + \frac{1}{2}\left(1 + \frac{1}{3}\left(1 + \frac{1}{4}\left(1 + \frac{1}{5}(1 + \cdots)\right)\right)\right),$$

Ahora basta con elevar x a $(e - 2)$, con lo que llegamos a la sorprendente expresión:

$$x^{e-2} = \sqrt{x\sqrt[3]{x\sqrt[4]{x\sqrt[5]{x\cdots}}}}\ .$$

una constante matemática para la que no se conoce expresión a partir de otras constantes conocidas. Podemos caer en la tentación de escribir este radical como $f(n+1)=\sqrt{(n+1)+f(n)}$ $(n\geq 1)$ con condición inicial $f(1)=\sqrt{1}$. ¿Es correcto? Si escribimos los primeros términos de la sucesión correspondiente, obtendremos:

$$f(1)=\sqrt{1},\quad f(2)=\sqrt{2+\sqrt{1}},$$

$$f(3)=\sqrt{3+\sqrt{2+\sqrt{1}}}\ldots$$

¡Se trata de nuestro radical infinitamente jerarquizado, pero escrito al revés! Así pues, en este caso la ecuación correcta sería $f(n)=\sqrt{n+f(n+1)}$ $(n\geq 1)$ con «condición inicial» $f(k)=\sqrt{k}$. Por ejemplo, si tomamos esta como $f(4)=\sqrt{4}$, generaremos el «cuarto aproximante» de nuestro radical continuo:

$$f(4)=\sqrt{4},\quad f(3)=\sqrt{3+\sqrt{4}},$$

$$f(2)=\sqrt{2+\sqrt{3+\sqrt{4}}},$$

$$f(1)=\sqrt{1+\sqrt{2+\sqrt{3+\sqrt{4}}}}.$$

En el límite en el que k tiende a infinito, alcanzaríamos nuestro radical continuo. No obstante, aquí sucede algo muy curioso. El matemático Dixon Jones lo expresó magistralmente del siguiente modo: «Puesto que el cómputo del k-ésimo aproximante "comienza" en $f(k)$ y "finaliza" en $f(1)$, podríamos decir que, a medida que el número de términos crece sin límite, las potencias continuas acaban, pero nunca empiezan». Aunque estamos acostumbrados a procesos infinitos donde se comienza pero nunca se termina, nos resulta muy extraño tener un fin sin principio. «Después de todo», continúa Jones, «cualquiera que haya nacido probablemente deseará no morir, pero ¿qué sentido tiene que podamos morir si nunca hemos nacido?».

Armados con todo este conocimiento, ya estamos en disposición de abordar el problema que el mítico Srinivasa Ramanujan propuso en 1911 en el *Journal of the Indian Mathematical Society*. Ramanujan adoraba las fracciones y radicales continuos, y trabajó a menudo sobre ellos. La cuestión a la que nos referimos proponía justamente encontrar los valores de:

$$\sqrt{1+2\sqrt{1+3\sqrt{1+4\sqrt{1+\cdots}}}}$$

y

$$\sqrt{6+2\sqrt{7+3\sqrt{8+4\sqrt{9+\cdots}}}}.$$

Pruebe a resolverla sin leer la solución con la que acabaremos la columna.

Tras seis meses sin réplica, fue el propio Ramanujan quien dio la respuesta. Partiendo de la definición $f(n)=n(n+2)$, podemos desarrollar la función $f(n)$ como:

$$f(n)=n\sqrt{(n+2)^2}=n\sqrt{n^2+4n+4}=$$
$$=n\sqrt{1+(n+1)(n+3)}=n\sqrt{1+f(n+1)}.$$

De modo que:

$$n(n+2)=$$
$$n\sqrt{1+(n+1)\sqrt{1+(n+2)\sqrt{1+(n+3)\sqrt{1+\cdots}}}}.$$

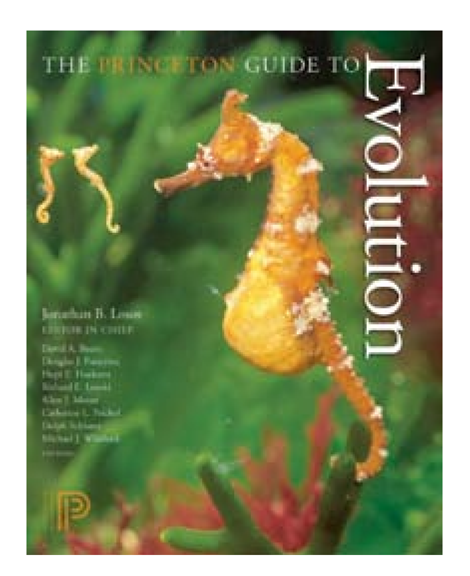
Sustituyendo ahora $n=1$, obtenemos que la respuesta a la primera pregunta es 3. Dejaremos que el lector resuelva, con la misma estrategia y partiendo de $f(n)=n(n+3)$, la segunda cuestión.

PARA SABER MÁS

Question 289. Srinivasa Ramanujan en *Journal of the Indian Mathematical Society*, vol. 3, pág. 90, 1911.

Continued powers and roots. Dixon J. Jones en *The Fibonacci Quarterly*, vol. 29, págs. 37–46, 1991.

Radicaux infiniment itérés. Daniel Barthe en *Les nombres*, Bibliothèque Tangente, n.º 33. Éditions POLE. Paris, 2008.



PRINCETON GUIDE TO EVOLUTION

Dirigido por Jonathan B. Losos et al. Princeton University Press; Princeton, 2014.

Evolución

Un campo activo

La emergencia de nuevas enfermedades o la resistencia creciente a la lucha contra epidemias y microorganismos, por no hablar del impacto de las condiciones ambientales antropogénicas sobre las poblaciones naturales, no se entienden sin la selección natural y el cambio evolutivo. En otro orden, áreas extensas de la vida moderna (del sistema legal hasta la computación, pasando por los modelos económicos) recurren al pensamiento evolutivo y utilizan los métodos desarrollados en biología. Las nuevas herramientas y planteamientos teóricos se nos ofrecen en esta guía de ponderable claridad y precisión.

De la realidad de la evolución, aceptada ahora como un hecho incontrovertible, ofreció numerosas pruebas el propio Charles Darwin, quien las recabó de fuentes muy dispares (paleontológicas, sistemáticas, embriológicas, morfológicas y biogeográficas) y las conjugó en un marco coherente de una descendencia con modificaciones. Hoy la observación directa de poblaciones naturales y artificiales nos permite ver en acción el proceso evolutivo.

Como premisa obligada, cada vez adquiere mayor importancia la evolución prebiótica, el origen de la vida que habrá de desplegarse, en el curso del tiempo, en un árbol frondoso de taxones creados a través del mecanismo de selección natural, la deriva genética o la mutación. No existe un modelo estándar, canónico, del origen de la vida. Pero todos los esgrimidos se construyen sobre cierto número de descubrimientos acerca del origen de los componentes celulares y moleculares de la vida.

Los reactivos químicos inorgánicos básicos a partir de los cuales se formó la vida son el metano (CH_4), el amoniaco (NH_3), el agua (H_2O), el ácido sulfhídrico (H_2S), el dióxido de carbono (CO_2) y el anión fosfato (PO_4^{3-}). Las condiciones prebióticas terminaron por permitir la síntesis de determinadas unidades básicas, o monómeros; por ejemplo, los aminoácidos. Quedó demostrado en el experimento, acometido en 1953, por Stanley L. Miller y Harold C. Urey. El entorno prebiótico contaba con compuestos de carbono simples y con fuentes de energía capaces de movilizar reacciones químicas. Esas reacciones producían otros compuestos de carbono de complejidad creciente; algunos de estos pudieron concentrarse en compartimentos protegidos por membrana, mientras que otros pudieron enhebrarse para formar cadenas poliméricas. Los polímeros se encapsularon en los compartimentos y produjeron numerosas protocélulas.

En el camino hacia la aparición de la protocélula se requirió el advenimiento de fosfolípidos para formar espontáneamente bicapas lipídicas, uno de los dos componentes básicos de la membrana celular. La polimerización aleatoria de los nucleótidos en moléculas de ARN pudo haber dado lugar a ribozimas autorreplicantes, que catalizaban la transferencia de péptidos y, por ende, la creación de proteínas. Estas superan a las ribozimas en capacidad catalítica y, por tanto, se convirtieron en el biopolímero dominante.

Aunque nadie ha sintetizado todavía una protocélula utilizando los componentes básicos (el llamado enfoque «de abajo arriba»), la investigación persiste. A este respecto, destacan los trabajos de Jack Szostak y su grupo, de la Universidad Harvard. Otros autores han optado por un planteamiento «de arriba abajo». Laboran en esa línea Craig Venter y su Instituto de Investigación Genética, que se vale de la bioingeniería en células procariotas para ir recortando genes progresivamente hasta alcanzar los requisitos mínimos para la vida. John Desmon Bernal acuñó el término *biopoiesis* para designar ese proceso, y sugirió que había un número de estadios reconocibles: origen de los monómeros, origen de los polímeros biológicos y evolución de lo molecular a lo celular. La evolución darwinista comenzaría en una fase muy temprana.

Los compartimentos protocelulares constituían una versión en miniatura de química combinatoria; cada protocélula contenía una mezcla diferente de polímeros y monómeros y representaba un experimento natural. (La química combinatoria es una vía de realizar múltiples reacciones químicas en paralelo. Cada combinación puede ser diferente, de modo que la información sobre condiciones de reacción puede obtenerse mucho más rápidamente que la realización de una serie de experimentos con diferentes condiciones una tras otra.) Unos polímeros podrían gozar de capacidad catalítica; otros pudieran replicarse. Unos cuantos compartimentos celulares, muy pocos, alojaban catalizadores y moléculas replicantes en cuyo seno los catalizadores podrían acelerar la replicación, y los polímeros replicantes podrían portar un tipo de información genética que codificara la secuencia de monómeros de los catalizadores. La evolución biológica comenzó con sistemas compartimentados de moléculas que podían crecer y reproducirse. Parece, pues, obvio que, para que la vida comenzara su andadura, hace unos 4000 millones de años, se requería agua líquida, una solución diluida de potenciales monómeros (aminoácidos, nucleobases) y un recinto de confinamiento.

¿Cómo pudieron los polímeros quedar encerrados en compartimentos membranosos para formar protocélulas? Es sabido que las membranas lipídicas, cuando se resecan, se fusionan en estructuras multilamelares; cabe, pues, la posibilidad de que los ciclos de humedad-sequedad en la Tierra incipiente llevaran a cabo ese proceso. Se ha comprobado que los liposomas secados en presencia de ácidos

nucleicos o proteínas atrapaban los polímeros entre las capas. Cuando se agregaba agua a la película seca, las capas lipídicas tornaban a formar vesículas. Tal podría ser un proceso plausible por el que se produjeran en la Tierra inicial los sistemas protocelulares primitivos de moléculas poliméricas.

Cada protocélula constituía una suerte de experimento natural. Los sistemas debían captar fuentes de energía disponibles para crecer por polimerización de monómeros nutrientes y reproducirse luego. Hoy eso lo hace la vida heterotrófica mediante acumulación de moléculas simples que proceden del entorno; para activar esas moléculas, se utiliza la energía química durante el metabolismo y así se constituyen polímeros (proteínas y ácidos nucleicos). Las primeras células necesitaron también almacenar información y replicarla cuando se reproducían, de modo que las propiedades pasaran a la generación siguiente. Resultaba inevitable que en ese proceso se produjera algún error, alguna mutación. Las imperfecciones en la replicación eran importantes, porque significaban que la vida podía explorar diferentes nichos e iniciar su largo recorrido hacia la vida celular. Pero, ¿qué era la vida?

No existe una definición de vida comúnmente aceptada. Ni resulta fácil establecer la frontera entre lo inerte y lo vivo. Un sistema para cuyo desarrollo todos los nutrientes requeridos estuvieran presentes en el medio, ahorrando todo metabolismo, recordaría el mundo de los virus, que dependen del citoplasma de una célula para reproducirse. Los virus, no obstante, pueden evolucionar.

Hasta el más simple de los microorganismos encierra una extraordinaria complejidad. Por eso, suelen esbozarse un conjunto mínimo de propiedades asociadas con todo sistema vivo: consta de polímeros (ácidos nucleicos y proteínas), que se sintetizan e interaccionan en el interior de un recinto delimitado por una membrana (con función de confinamiento, transporte de nutrientes y transducción de energía); los ácidos nucleicos poseen una capacidad única para almacenar y transmitir información genética, en tanto que las enzimas son proteínas con capacidad única para actuar como catalizadores; polímeros genéticos y catalíticos se incorporan en un sistema cíclico controlado por retroalimentación, en el que se utiliza la información de los polímeros genéticos para dirigir la síntesis de polímeros catalíticos y estos intervienen en la síntesis de aquellos.

Los sitios plausibles para el origen de la vida se caracterizan por una o varias propiedades que, se supone, han facilitado los procesos químicos y físicos obligados. Hace ya bastantes años, Desmond Bernal sugirió la arcilla. Abundando en ello, Graham Cairns-Smith propuso un mecanismo en cuya virtud la evolución podría haber producido cambios en el sustrato genético de los organismos; podría haberse dado un remplazamiento genético a medida que los compuestos orgánicos fueran adsorbidos en la arcilla y organizados por esta. El grupo encabezado por James Ferris realizó un estudio exhaustivo de la montmorillonita y demostró que los mononucleótidos químicamente activados en forma de ésteres imidazol se adsorbían en la superficie del mineral. Cuando se concentraban en la vecindad, se producía la polimerización en oligómeros de una longitud de hasta 15 o más nucléotidos.

Debemos a Gunther Wächtershäuser un modelo interesante de reacción de superficie. En su opinión, la vida pudo haber empezado en forma de química bidimensional sobre la superficie de pirita, mineral cristalino compuesto de sulfuro de hierro. La pirita posee una carga positiva de superficie; adsorbe solutos negativamente cargados (carbonato o fosfato). Además, cuando el sulfhídrico reacciona con el hierro en solución para formar pirita, la reacción puede ceder electrones a los compuestos enlazados y activar energéticamente una serie de reacciones que de otra forma no podrían darse en solución. Wächtershäuser contempla en esas reacciones el comienzo del metabolismo, que ocurren en una superficie mineral plana, no en el volumen de una célula. A diferencia de los experimentos de Urey-Miller, que dependían de fuentes externas de energía (distintos tipos de radiación), los sistemas de Wächtershäuser vienen con la fuente de energía incorporada, la pirita. La energía liberada a partir de las reacciones redox de esos sulfuros metálicos estaba disponible para la síntesis de moléculas orgánicas y para la formación de oligómeros y polímeros. Esos sistemas podrían evolucionar y formar conjuntos autocatalíticos de entidades autorreplicantes y metabólicamente activas, que podrían ser precursores de las actuales formas de vida.

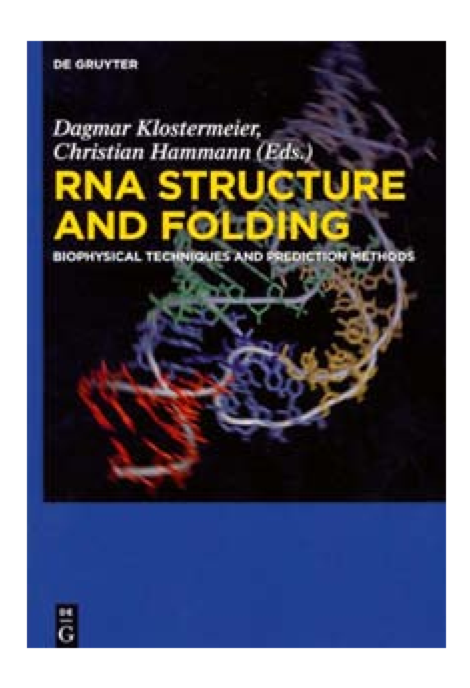
En la hipótesis defendida por Jeffrey Bada y Stanley Miller, la Tierra primitiva podría hallarse recubierta de una capa de hielo global. Bajo esas condiciones, se conservarían los compuestos orgánicos durante intervalos mucho más prolongados; la fusión ocasional producida por los impactos liberaría las moléculas orgánicas e iniciaría reacciones químicas necesarias para el origen de la vida.

Todas esas propuestas implican reacciones de compuestos bastante simples. Sin embargo, para que la evolución tome la iniciativa, debe existir un punto en el que sistemas complejos interaccionantes de moléculas poliméricas queden confinados en el interior de membranas delimitantes. El sitio más plausible para el origen de la vida no sería el océano abierto, ni tierra firme. Más propicios se nos antojan lugares donde el agua líquida y la atmósfera primitiva formaron una interfaz con superficies minerales, como las rocas volcánicas. Las interfaces poseen propiedades especiales, pues permiten que se desarrollen estos procesos esenciales que no se dan en otros sitios: ciclos de humedad-sequedad, concentración y dilución, formación de compartimentos y química combinatoria.

La vida empezó cuando algunas protocélulas, del altísimo número de las que había, encontraron el camino no solo para crecer, sino también para incorporar un ciclo que implicaba funciones catalíticas e información genética. De acuerdo con esta hipótesis, los sistemas celulares de moléculas, y no moléculas individuales, constituyeron las primeras formas de vida.

Iniciada la evolución, ¿podemos ahormarla? ¿Podemos dirigirla? La evolución dirigida estriba en aplicar el mecanismo de selección para encauzar a los sistemas moleculares o celulares hacia determinados objetivos de interés. En general, requiere un sistema genético en el que se cifre la información, heredable y mutable; requiere también un medio para seleccionar entre variantes fundándose en diferencias en sus capacidades funcionales; y requiere la capacidad de multiplicar las moléculas u organismos seleccionados. La evolución dirigida de moléculas y células se ha realizado durante decenios, aunque los métodos empleados han ganado en refinamiento técnico y se ha ampliado la gama de sistemas con los que se puede trabajar. Si incluimos la mejora vegetal y animal, admitiremos que la evolución dirigida ha acompañado a la misma evolución de la sociedad humana.

—Luis Alonso



RNA STRUCTURE AND FOLDING. BIOPHYSICAL TECHNIQUES AND PREDICTION METHODS

Dirigido por Dagmar Klostermeier y Christian Hammann. Walter de Gruyter GMBH; Berlín, 2013.

ARN

Técnicas recientes para descubrir su estructura y función

Los estudios sobre secuenciación genómica han sacado a la luz la existencia de una diversidad y complejidad inesperadas de especies de ARN. Se estima que no llega al 2 por ciento del genoma humano la fracción que codifica proteínas, por más que la mayor parte del ADN se transcriba en ARN. Se desconoce la razón biológica de esa tarea carísima desde el punto de vista energético, pero sí sabemos ya que el ARN no codificador desempeña múltiples funciones, incluidas la catálisis y la regulación génica. El ARN comprende, en efecto, un abanico extenso de fenómenos celulares. Su papel en la traducción proteica se conoce desde hace decenios; más reciente es el conocimiento de sus actividades catalíticas, a través de ribozimas, sus actividades reguladoras, a través de microARN, pequeños ARN interferentes, ARN mensajero y ARN no codificadores. Transcrito como molécula unicatenaria, el ARN puede emparejarse consigo mismo, con otra molécula de ARN o con ADN. Puede enlazarse con numerosas macromoléculas biológicas y metabolitos celulares.

Los pormenores de su mecánica de operación dependen de la estructura. De ahí el supremo interés en el plegamiento adoptado. Y, si bien el estudio del plegamiento del ARN no es nuevo, las técnicas tradicionales ofrecen solo un cuadro promediado del comportamiento de esta molécula y no nos permiten acceder a la multiplicidad de conformaciones en las que puede plegarse, ni a los estados transitorios de su cinética. Además, las proteínas se hallan indisolublemente asociadas con el plegamiento y la estructura in vivo del ARN.

La estructura polimérica del ARN comienza con su composición química monomérica de cuatro nucleótidos estándar: adenina, citosina, guanina y uracilo. En la naturaleza, sin embargo, hay más de cien nucleótidos de ARN. Los ácidos nucleicos son moléculas muy flexibles, que, a diferencia de las proteínas, adoptan estructuras terciarias diversas para una misma secuencia. Tamaña flexibilidad en su conformación desempeña un papel crucial en sus procesos celulares. El ARN se pliega de una manera jerárquica, con la formación inicial de estructuras secundarias, regiones dúplices generadas por emparejamiento de bases.

El conocimiento pormenorizado de la dinámica molecular del ARN avanza de la mano de la determinación de su estructura terciaria. Para el análisis de la estructura y formación se recurre a la espectroscopía óptica y la calorimetría. Las sondas utilizadas en espectroscopía aportan una lectura de los cambios operados en el entorno debidos a las transiciones estructurales; las técnicas calorimétricas miden directamente el intercambio de calor producido durante esas transiciones. Los métodos espectroscópicos (resonancia magnética nuclear, infrarrojos, transferencia de energía por resonancia de fluorescencia, o FRET, y resonancia electrónica paramagnética) resultan apropiados para investigar la dinámica de las moléculas de ARN en diferentes escalas. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear y los infrarrojos obtienen información estructural en una escala de longitud subnanométrica, mientras que la espectroscopía FRET y la espectroscopía de resonancia electrón-electrón aportan información para distancias en el rango de 1 a 10 nanómetros.

A lo largo de los últimos diez años hemos asistido a progresos sin precedentes en la bioquímica del ARN. Tras el crucial descubrimiento de la interferencia por ARN, por Andrew Fire y Craig Cameron, como mecanismo central de la post-transcripción de la regulación génica, se entiende la participación de moléculas de ARN no codificadoras en vías reguladoras de todos los niveles del flujo de información genética. Las funciones del ARN se fundamentan en su capacidad para adoptar estructuras tridimensionales únicas que son específicamente reconocidas por los ligandos. Las reglas estructurales que gobiernan las interacciones ARN-ligandos se basan en la identificación de los nucleótidos y los átomos implicados en el reconocimiento específico, y en mecanismos en cuya virtud ARN y ligando se adaptan entre sí. En ausencia de estructuras de alta resolución, los enfoques bioquímicos y genéticos han permitido cartografiar el sitio de enlace con el ligando (*footprinting* de ARN), para aportar información topográfica sobre complejos ligando-ARN y para identificar contactos específicos y su respectiva contribución al enlace.

La bioconjugación específica y las estrategias de marcaje del ARN desempeñan funciones importantes para diversas aplicaciones de la bioquímica del ARN. Las investigaciones in vitro de la estructura y función del ARN mediante métodos espectroscópicos requieren la incorporación específica de sitio de marcadores de los grupos funcionales. Los estudios sobre síntesis, localización y maduración de ARN que aplican técnicas de imagen exigen la agregación selectiva de cromóforos para la visualización. A las reacciones de marcaje ideal se les exige precisión en la selectividad y proceder bajo condiciones que sean compatibles con la naturaleza delicada del ARN. Se están haciendo cada vez más habituales la microscopía de muy alta resolución y la espectroscopia de fluorescencia unimolecular.

Se recurre a la electroforesis en un gel de poliacrilamida para recabar información angular relativa sobre la disposición de los brazos helicoidales en las articu-

laciones nucleoacídicas. Aunque en un principio se aplicó al ADN, se generalizó para investigar las moléculas de ARN. Se trata de un método que no requiere instrumentos complicados o carísimos; su talón de Aquiles se esconde en que la electroforesis carece de un riguroso marco teórico si la comparamos con otros métodos estructurales, de suerte que las conclusiones que emergen no suelen caer en el dominio de lo cuantitativo. Mientras que podemos determinar la simetría de una articulación determinada, sus ángulos coaxiales se miden solo en un sentido muy relativo. Sin embargo, la comparación de los ángulos puede frecuentemente aportar información suficiente para una buena descripción de la estructura. Este método de electroforesis en gel comparada se desarrolla a menudo en conjunción con otros métodos biofísicos, en particular con el empleo de la FRET. Los tratamientos teóricos de la electroforesis en gel de los ácidos nucleicos se basan en el concepto de reptación: el ADN y el ARN migran, «serpenteando», a lo largo de un tubo formado por matriz polimérica de un gel. La electroforesis es un método sencillo, muy poderoso, para el estudio de la conformación global de las articulaciones helicoidales del ARN. También es un método muy mal entendido, no cuantitativo en sentido estricto, de muy baja resolución. Su nivel de detalle dista mucho del alcanzado por la cristalografía. La electroforesis en gel es mucho más simple y rápida que la cristalografía y, por supuesto, no requiere cristal alguno. La electroforesis en gel comparada descubrió la estructura en X empaquetada de la articulación Holliday del ADN diez años antes de que la observaran los cristalógrafos. El método ha desempeñado un papel destacado en la interpretación de la estructura de diversos sistemas de ARN.

La transferencia de energía por resonancia de fluorescencia es una transferencia no radiativa de energía desde un cromóforo donante hacia un cromóforo aceptor a través de una interacción espacial de sus dipolos de transición. La eficiencia de ese proceso depende de la distancia que separa las tinciones fluorescentes. El marco teórico para la descripción cuantitativa de la FRET y su distancia fue formulado por Theodor Förster. Numerosos estudios han validado la FRET como una poderosa técnica de fluorescencia para medir distancias intramoleculares en macromoléculas y seguir cambios en la distancia causados por cambios conformacionales. En particular, la técnica FRET resulta indicada para estudiar extensos multidominios o multicomponentes que se caracterizan, además, por su flexibilidad y no pueden abordarse por resonancia magnética nuclear ni cristalografía de rayos X. De ahí su enorme interés en la investigación sobre el ARN y los complejos ARN-proteína.

Por su parte, la microscopía de fuerza atómica ha contribuido a nuestra comprensión de la estructura del ARN vírico. Ha dado frutos espectaculares en la investigación del virus satélite del mosaico del tabaco. Mediante el uso de microscopía de fuerza atómica, pinzas magnéticas y pinzas ópticas, podemos acotar moléculas y medir fuerzas en un rango típico de entre 0,1 y 100 piconewtons. En su origen, las mediciones de fuerza se emplearon para investigar las propiedades mecánicas y los mecanismos de motores moleculares. En fecha más reciente, los estudios unimoleculares de sistemas basados en el ARN han adquirido mayor difusión, con ejemplos prominentes en el despliegue mecánico de las estructuras de ARN, la observación de helicasas de ARN vírico y los estudios sobre el ensamblaje del ribosoma.

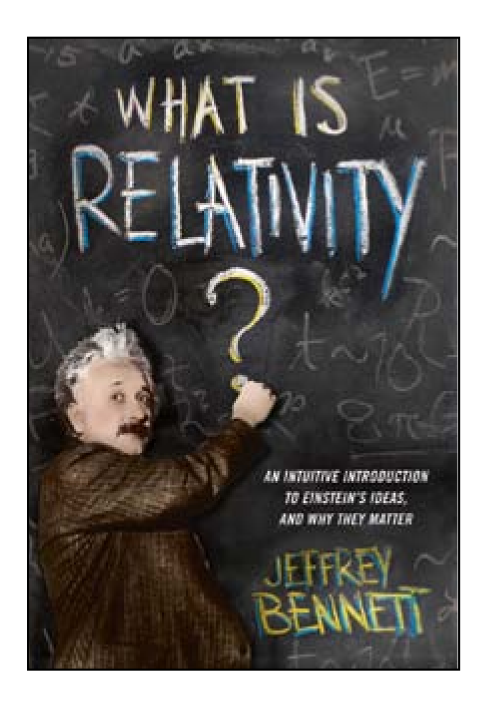
Podemos recurrir a la aplicación de las pinzas ópticas para abordar algunos de los retos que plantea la investigación sobre la estructura y el plegamiento del ARN. Para sondear, una a una, las moléculas de ARN, necesitamos una máquina que nos permita acceder a su escala. Con una distancia entre pares de bases de menos de un nanómetro y un plegamiento que se desarrolla en el rango del milisegundo y a energías equiparables a la energía térmica, una molécula de ARN puede estudiarse con herramientas sumamente precisas. Las pinzas ópticas se originan a partir de la obra seminal deArthur Ashkin, quien descubrió que partículas dieléctricas, de una micra de tamaño, podían quedar atrapadas en el foco de un haz convergente de láser. El haz atrapador de la partícula podía actuar a modo de pinza microscópica. Para sondear una molécula de ARN con unas pinzas ópticas, hemos de empezar por aislarla y ejercer una fuerza de atracción sobre cada extremo. La molécula de ARN de interés suele ser muy pequeña para una manipulación fácil. Por consiguiente, el fragmento de ARN se incorpora a una construcción mucho mayor.

La dispersión de pequeño ángulo (SAS), o de dispersión de rayos X de pequeño ángulo (SAXS), constituye un método poderoso para el análisis de la estructura y las interacciones de macromoléculas biológicas en solución. SAXS posibilita una aproximación única a las proteínas, ácidos nucleicos y sus complejos, su plegamiento y despliegue molecular, agregación, forma, conformación y ensamblaje. Cualquier evento de dispersión está caracterizado por una ley recíproca entre tamaño de partícula y ángulo de dispersión. La radiación electromagnética incidente interactúa con los electrones en una muestra. Una parte de ellos emitirá radiación coherente. Donde las ondas interfieren constructivamente tendremos un máximo, que es lo que detectamos. Los avances en la recolección automática de datos facilitan los experimentos.

Para un examen estructural eficiente se requiere una muestra de buena calidad. Igual que los métodos de alta resolución (cristalografía molecular de alta resolución o resonancia magnética nuclear), la SAXS requiere miligramos de material muy puro y monodisperso que permanezca soluble incluso a elevadas concentraciones. Pero comparada con esos dos métodos, la SAXS tiene en su ventaja la velocidad en la recogida de datos y caracterización de la muestra. No requiere ulterior cristalización. Muchas aproximaciones al análisis de datos mediante SAXS desarrolladas para proteína se mostraron útiles para las moléculas de ARN.

La resonancia magnética nuclear en solución ofrece una poderosa ventaja en el estudio de los ARN y sus interacciones moleculares en las soluciones fisiológicamente relevantes. La cristalografía de rayos X es la técnica más poderosa para dilucidar la estructura tridimensional de macromoléculas biológicas [*véase* «Aportaciones de la cristalografía a la medicina», por Juan A. Hermoso; Investigación y Ciencia, julio de 2014]. La determinación exitosa de la estructura de un ARN o de un complejo ribonucleoproteico requiere, como mínimo, la preparación de cristales bien ordenados, recogida de datos de difracción, solución experimental o computacional del problema de fases, construcción de modelo, refinamiento cristalográfico y validación de la estructura. La fuente principal de estabilidad de las estructuras del ARN es el empaquetamiento de los nucleótidos y pares de bases.

—Luis Alonso



WHAT IS RELATIVITY? AN INTUITIVE INTRODUCTION TO EINSTEIN'S IDEAS, AND WHY THEY MATTER

Por Jeffrey Bennett. Columbia University Press; Nueva York, 2014.

Relatividad

Una introducción profunda y pedagógica

Sobre dos pilares básicos, que en el universo tienen carácter absoluto, se asienta la teoría de la relatividad: primero, las leyes de la naturaleza son las mismas para todos; segundo, la velocidad de la luz es la misma para todos. La relatividad es importante para entender la instalación del hombre en el esquema general del universo. Para que las ideas de Einstein ejerzan su efecto, hemos de situarnos en velocidades cercanas a la de la luz y en la gravedad extrema que existe en la vecindad de los agujeros negros. ¿Dónde hay uno? ¿Dónde buscarlo? Tarea difícil, pues resulta invisible en el espacio.

Por definición, del agujero negro no puede escapar luz. Mas, por lo que sabemos, los agujeros negros poseen masa notable, como mínimo la de muchos soles juntos. Por consiguiente, podremos en principio detectarlos si atendemos a la influencia gravitatoria sobre sus alrededores.

La influencia gravitatoria de un agujero negro puede revelar su presencia de dos maneras. Podemos descubrirla al contemplar sus efectos sobre la órbita de compañeros que sí observamos, y que no brillan como lo harían si fueran una estrella: debe haber algo allí que dé cuenta de la órbita del objeto visible y cabe la posibilidad de que se trate de un agujero negro. Por otro lado, podemos inferir la presencia de un agujero negro a través de la luz emitida por el gas envolvente. El espacio sideral no está enteramente vacío, y siempre encontraremos átomos dispersos incluso en las profundidades del espacio interestelar; de hecho, las nebulosas son nubes inmensas de gas. Cualquier gas que se halle en la vecindad de un agujero negro terminará por orbitar en torno al mismo. Puesto que esa estructura es a un tiempo de tamaño muy pequeño y masa muy grande, el gas de su vecindad girará a velocidades muy altas. El gas que se mueve a velocidad elevada tiende a alcanzar una temperatura muy alta; los gases de alta temperatura emiten luz de alta energía (ultravioleta y rayos X). Si observamos emisión de rayos X procedentes de la región en torno a un objeto compacto, cabe inferir que nos hallemos ante un agujero negro.

Supongamos que hay un agujero negro a 25 años luz de la Tierra. (Un año luz es la distancia que la luz puede recorrer en un año. La velocidad de la luz es de unos 300.000 kilómetros por segundo.) No existe aún técnica capaz de transportarnos hasta allí. Pero supongamos que estamos en 2040 y el progreso nos permite viajar a un 99 por ciento de la velocidad de la luz, 0,99c. Si dejamos aparte los efectos de aceleración inicial y deceleración final, conforme nos vayamos acercando aparecerá la primera sorpresa: las estrellas de la vecindad del agujero negro se volverán de repente mucho más brillantes de lo que nos parecían; de pronto se nos han hecho más cercanas. Si pudiéramos determinar la distancia del agujero negro, ya no se hallaría a los 25 años luz que habíamos medido mientras estábamos en la Tierra, sino que se habría encogido hasta unos 3,5 años luz. La velocidad de 0,99c nos permitiría alcanzar el agujero negro en solo algo más de tres años y medio. El viaje de vuelta tardaría el mismo tiempo. Sumados los seis meses que pasemos en el agujero negro, habríamos estado fuera de la Tierra siete años y medio.

Si marcamos los días en un calendario tras abandonar la Tierra en 2040, este diría que estamos en 2047 cuando volvamos a la Tierra. Pero el calendario de quienquiera que se encontrara en la Tierra diría que nos encontramos en el año 2091. Habrían pasado 51 años para los habitantes de la Tierra y solo siete y medio para nosotros. No habríamos sentido nada especial, pese a que el tiempo pasó mucho más lento para nosotros. Esto no es más que un efecto de lo que predice la teoría de Einstein para los viajes próximos a la velocidad de la luz.

Einstein publicó su teoría en dos partes. La primera, o teoría especial de la relatividad, apareció en 1905. Es la teoría que explica el enlentecimiento del tiempo en nuestro viaje al agujero negro. Es también la que nos dice que no hay nada que pueda viajar más deprisa que la luz, a partir de la cual Einstein pergeñó la famosa ecuación $E = mc^2$. Se le llama «especial» para distinguirla de la teoría general de la relatividad, publicada más tarde. La teoría especial es un subconjunto de la teoría general. En particular, se aplica solo al caso especial en el que ignoramos los efectos de la gravedad. La teoría general abarca, en cambio, la gravedad y explica las observaciones sobre la poderosa gravedad del agujero negro; constituye también la teoría que nos permite entender la estructura del universo como un todo, incluida la expansión percibida del mismo.

Que la velocidad de la luz sea de 300.000 kilómetros por segundo no es una idea, sino una ley que se extrae de la teoría especial. Se trata de la velocidad a través de un espacio vacío; la luz viaja más despacio cuando atraviesa el agua, el cristal o el aire.

En los últimos años, los científicos han logrado, en el laboratorio, ralentizar la velocidad de la luz al paso de un peatón. Sostiene la teoría de la relatividad que nada puede adelantar a la luz. Aunque, de acuerdo con la astronomía moderna, hay probablemente galaxias que están a miles de millones de años luz de nosotros

(allende los límites de nuestro universo observable), que se están alejando con la expansión del universo a velocidades mucho más céleres que las de la luz, ello no viola la teoría especial de la relatividad porque el distanciamiento de esas galaxias de nosotros no implica nada que adelante a la luz.

Para entender la relatividad hay que establecer respecto a qué se es relativo. La teoría no propone que todo sea relativo. Antes bien, la teoría especial explicita que el movimiento es siempre relativo. Solo podemos describir el movimiento cuando indicamos con respecto a qué nos movemos.

Por eso, podemos afirmar que el avión se mueve en relación con la superficie de la Tierra a 1670 kilómetros por hora y que ese mismo avión, visto desde la Luna, se muestra estacionario mientras la Tierra gira debajo del mismo. Ambos enfoques son igualmente válidos. Hay más puntos de vista igualmente válidos sobre el vuelo del aeroplano. Los observadores que miren al sistema solar desde otra estrella verían al avión moverse a una velocidad de más de 100.000 kilómetros por hora, porque esa es la velocidad de la Tierra en su órbita alrededor del Sol. Los observadores que vivieran en otra galaxia verían el aeroplano moverse con la rotación de la Vía Láctea, a unos 800.000 kilómetros por hora. En lenguaje de la relatividad, cualquier descripción del movimiento del avión dependerá del marco de referencia del observador. Cada uno de los diferentes puntos de vista sobre el movimiento del avión (desde la superficie de la Tierra, desde la Luna, desde otra estrella y desde otra galaxia) representa un marco de referencia distinto. De forma general, decimos que dos personas u objetos comparten el mismo marco de referencia solo si son estacionarios en relación mutua.

Importa desentrañar el concepto de espaciotiempo, que exige entender el concepto de dimensión. Podemos definir la dimensión como el número de direcciones independientes en que puede desarrollarse un movimiento. El punto tiene dimensiones cero. El desplazamiento del punto forma la línea, unidimensional porque solo cabe movimiento en una dirección. El desplazamiento de la línea atrás y adelante genera un plano, bidimensional. Las dos direcciones del plano son a lo largo y a lo ancho. Cualquier nueva dirección es combinación de esas dos. Si desplazamos un plano arriba y abajo, ocupa un espacio de tres dimensiones, con tres direcciones independientes: longitud, amplitud y profundidad. Si pudiéramos desplazar el espacio atrás y adelante en «otra» dirección, generaríamos un espacio tetradimensional. No lo podemos visualizar, pero resulta muy fácil describirlo matemáticamente. En álgebra se nos presentan problemas unidimensionales con la variable x, problemas bidimensionales con las variables x e y, y problemas tridimensionales con las variables x, y y z. Un problema tetradimensional precisaría una cuarta variable: x, y, z y w. Podríamos continuar con cinco, seis, etcétera, dimensiones.

Al espacio con más de tres dimensiones se le denomina hiperespacio. El espaciotiempo es un espacio particular, en el que las cuatro direcciones de un movimiento posible son longitud, amplitud, profundidad y tiempo. El tiempo no es la cuarta dimensión, sino una dirección más del espacio.

Los objetos que vemos como tridimensionales en nuestra vida ordinaria aparecerían como objetos tetradimensionales en el espaciotiempo. Así como diferentes personas pueden ver diferentes dibujos bidimensionales del mismo libro tridimensional, diferentes observadores pueden ver distintos cuadros tridimensionales de la misma realidad espaciotemporal. Esos cuadros diferentes son las diferentes percepciones de tiempo y espacio de los observadores en distintos marcos de referencia. Por ese motivo, observadores distintos pueden obtener resultados diferentes cuando miden tiempo, longitud o masa, aun cuando todos ellos estén observando la misma realidad espaciotemporal. De acuerdo con el enunciado canónico: el espacio es distinto para diferentes observadores y el tiempo es distinto para diferentes observadores, pero el espaciotiempo es el mismo para todos.

Einstein, que creía en un universo intrínsecamente simple, tardó diez años en colmar las lagunas que dejaba la teoría especial. En 1915 dio con la solución global: redefinió la forma en que se interpretaba la gravedad, su logro más excelso. Durante siglos se creyó que la gravedad operaba solo en la Tierra y que los cielos seguían otras leyes. Hasta que en 1666 Isaac Newton se percató de que la fuerza que sostenía a la Luna en órbita junto a la Tierra era la misma que la que producía la caída de los cuerpos. Empleó una herramienta, el cálculo, en buena medida creada por él con esa finalidad, para demostrar que la fuerza de la gravedad era la responsable de los movimientos conocidos de los planetas en torno al Sol.

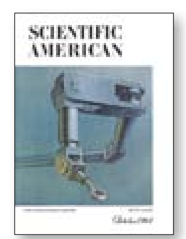
La ley de gravitación universal es una sencilla ecuación que nos permite calcular la fuerza de gravedad que opera entre dos cuerpos. Establece que la fuerza total depende del producto de las masas y del cuadrado inverso de la distancia. Amasando la ley de la gravitación con las leyes del movimiento, Newton creó una teoría de la gravedad que explicaba con éxito un amplio abanico de fenómenos, que abarcan desde la razón de que tengamos peso hasta las órbitas de los planetas, pasando por la caída de los graves. Entre sus éxitos más espectaculares se cuenta la predicción de la existencia y ubicación del planeta Neptuno antes de descubrirse mediante el telescopio. Se utiliza para proyectar las trayectorias de las sondas espaciales.

Para Newton, la gravedad era una fuerza que ejercía la acción a distancia entre dos objetos. Einstein propone que los efectos de la gravedad y los efectos de la aceleración son los mismos. Con su teoría general de la relatividad, elimina el misterio de esa acción a distancia. Las órbitas planetarias no son resultado de una fuerza gravitatoria oculta, sino las trayectorias más rectas posibles a través de regiones curvas del espaciotiempo. El hecho de que las órbitas representen las trayectorias más rectas posibles a través del espaciotiempo resulta muy útil: significa que, aun cuando no podemos ver la curvatura del espaciotiempo, sí podemos cartografiarla mediante la observación de las trayectorias orbitales.

No podemos ver directamente la curvatura del espaciotiempo, pero sí podemos someterla a prueba mediante la observación de la trayectoria de los rayos luminosos. La luz viaja siempre a la misma velocidad: nunca se acelera ni decelera, por lo que ha de seguir la trayectoria más recta posible a través del espacio y del espaciotiempo. Si el propio espacio es curvo, entonces la luz curvará su trayectoria al atravesar dicho espacio. Apoyándose en ese hecho, Einstein realizó una de las predicciones más espectaculares de la historia de la ciencia: que las estrellas deberían aparecer ligeramente desplazadas de su posición cuando se las observara cerca del Sol durante un eclipse solar total.

—Luis Alonso

Recopilación de Daniel C. Schlenoff



Octubre 1964

Evolución y creación

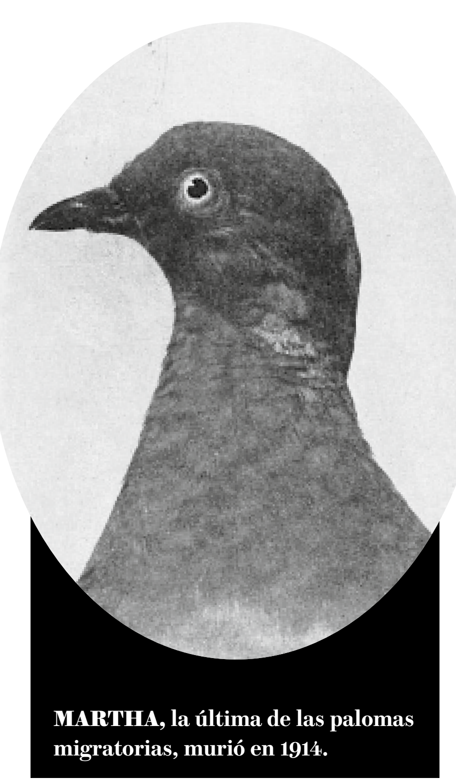
«Los fundamentalistas bíblicos se enfrentan de nuevo a los biólogos, esta vez a raíz de los intentos de la Fundación Nacional para la Ciencia de EE.UU. de elevar el nivel de enseñanza de la biología en los institutos de enseñanza secundaria. Tras cinco años de preparación y ensayos en las aulas, se han presentado tres nuevos textos a los organismos educativos estatales y de otros ámbitos de todo el país. Se han elaborado merced a los cinco millones de dólares asignados al Plan de Estudios de Ciencias Biológicas. En los textos se expone la teoría de la evolución como una explicación lógica de los hechos conocidos de la historia biológica. Contrariamente a la práctica de numerosas editoriales, ninguno está editado en versiones regionales reescritas para evitar conflictos con los prejuicios locales. Durante el curso 1963-64 se vendieron unos 250.000 ejemplares de los tres textos, un número suficiente para cubrir el 12 por ciento de los estudiantes de biología en los institutos de EE.UU. Los tres han sido aceptados por las comisiones de aprobación de Georgia y Florida. En Arizona, el intento de un grupo religioso de introducir un referéndum contra la “enseñanza atea” en las papeletas de las elecciones del mes próximo no consiguió las 55.000 firmas necesarias.»



Octubre 1914

Guerra submarina

«Es cierto que, desde el mismo comienzo de la guerra, los submarinos alemanes han estado navegando a voluntad por el mar del Norte y que al final se han anotado un éxito con el hundimiento de tres cruceros acorazados británicos de 12.000 toneladas de desplazamiento, algo que debe registrarse como la victoria naval más rotunda desde que empezó la presente guerra y que consagra, de un solo golpe, la letal eficacia de esta última forma de guerra naval. Es por el prestigio moral ganado, más que por los daños materiales al enemigo, por lo que debe valorarse esta hazaña germana.»


MARTHA, la última de las palomas migratorias, murió en 1914.

Extinción de la paloma migratoria

«Se hizo del todo evidente que en el país no quedaba en libertad ni una sola paloma migratoria (*Ectopistes migratorius*), cuando en el pasado se desplazaban en enormes bandadas. Solo quedaba un único superviviente, una hembra en el zoo de Cincinnati; pero, al final, tras haber sobrevivido durante veintinueve largos años, sucumbía aparentemente a causa de su avanzada edad. Ello ocurría a la una de la madrugada del día uno de septiembre de 1914, y el cuerpo, tal como ya se había acordado, fue enviado al Instituto Smithsoniano de Washington D.C. En la vista lateral de la cabeza (*fotografía*) se ha repasado el ojo para que la figura dé más impresión de estar viva.»

Electricidad pública

«Al Instituto de Enseñanza Secundaria de Rupert (Idaho) le cabe el honor de ser el primer edificio de gran tamaño del mundo que es gobernado exclusivamente por electricidad. En él, la electricidad se emplea también para toda una variedad de usos y, por ello, se ha terminado por denominarlo el “instituto eléctrico”. El Rupert encabeza el Plan Oficial de Regadío de Minidoka en la cuenca del río Snake, una zona que ocho años atrás correspondía a un desierto de matorrales de artemisa, pero en la que hoy se asienta una densa comunidad agrícola. Los colonos del plan son fuertemente progresistas y están decididos a conseguir para sí y para sus hijos todas las ventajas, en especial las educativas.»

El instituto estuvo en servicio hasta 1956.



Octubre 1864

La forja

«En años recientes se ha avanzado de modo notable en la forja ligera. En lugar de confiar en la vista y el tacto de un operario experto, se emplean troqueles; se consiguen así unas piezas de la misma precisión que las fundidas y, además, de una resistencia mecánica muy superior. Se han empleado martillos pilón y también martinetes rápidos, pero estos producen tal estruendo que es casi imposible permanecer en sus proximidades.»

Burlar el bloqueo

«El *Courier* de Liverpool publica algunas estadísticas acerca de los beneficios que reporta burlar el bloqueo. Según un informe digno de confianza, un viaje cuesta 80.265 dólares. De esta suma, cinco mil dólares se destinaron al capitán por los servicios de un mes; tres mil dólares, a los derechos de practicaje de entrada y salida. Frente a tan elevado gasto, hay que anotar como haber lo siguiente: 800 balas de algodón para el Gobierno, 40.000 dólares; 800 balas de algodón para los armadores, 40.000 dólares; fletes de retorno del Gobierno, 40.000 dólares y flete de retorno de los armadores, 40.000 dólares; pasajeros, 12.000 dólares; total, 172.000 dólares. Así pues, en caso de que el viaje tenga éxito, la empresa gana 91.735 dólares en un mes. Hay que recordar, no obstante, que con frecuencia los barcos dedicados a este comercio son capturados en la primera travesía, lo que supone una pérdida de gran magnitud.»

SCIENTIFIC AMERICAN SUPPLEMENT, VOL. LXXVIII, N.º 2024, 17 DE OCTUBRE DE 1914

INVESTIGACIÓN Y CIENCIA

DIRECTORA GENERAL
Pilar Bronchal Garfella
DIRECTORA EDITORIAL
Laia Torres Casas
EDICIONES Anna Ferran Cabeza, Ernesto Lozano Tellechea, Yvonne Buchholz, Carlo Ferri
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón, Albert Marín Garau
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado, Olga Blanco Romero

EDITA

Prensa Científica, S.A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Fax 934 145 413
e-mail precisa@investigacionyciencia.es
www.investigacionyciencia.es

SCIENTIFIC AMERICAN

SENIOR VICEPRESIDENT AND EDITOR IN CHIEF Mariette DiChristina
EXECUTIVE EDITOR Fred Guterl
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting
MANAGING EDITOR, ONLINE Philip M. Yam
DESIGN DIRECTOR Michael Mrak
SENIOR EDITORS Mark Fischetti, Seth Fletcher, Christine Gorman, Michael Moyer, Gary Stix, Kate Wong
ART DIRECTOR Jason Mischka
MANAGING PRODUCTION EDITOR Richard Hunt

PRESIDENT Steven Inchcoombe
EXECUTIVE VICE PRESIDENT Michael Florek
VICE PRESIDENT AND ASSOCIATE PUBLISHER, MARKETING AND BUSINESS DEVELOPMENT
Michael Voss

DISTRIBUCIÓN

para España:
LOGISTA, S. A.
Pol. Ind. Pinares Llanos - Electricistas, 3
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid)
Tel. 916 657 158

para los restantes países:
Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona

PUBLICIDAD

NEW PLANNING
Javier Díaz Seco
Tel. 607 941 341
jdiazseco@newplanning.es

Tel. 934 143 344
publicidad@investigacionyciencia.es

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Tel. 934 143 344 - Fax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

Precios de suscripción:

	España	Extranjero
Un año	65,00 €	100,00 €
Dos años	120,00 €	190,00 €

Ejemplares sueltos: 6,50 euros

El precio de los ejemplares atrasados es el mismo que el de los actuales.



COLABORADORES DE ESTE NÚMERO

Asesoramiento y traducción:

Andrés Martínez: *Apuntes*; Juan Pedro Campos: *Apuntes*; Carlos Lorenzo: *Cincuenta años de* Homo habilis; Rosa Pujol: *Fricción interna y plegamiento*; Nicolás Robinson: *¿Quién hizo qué?*; Yago Ascasibar: *El agujero negro en el origen del tiempo*; Juan Manuel González Mañas: *Un nuevo tipo de herencia*; José Manuel Vidal Donet: *Una antigua plaga*; Marián Beltrán: *El telescopio del antropólogo*; Xavier Roqué: *La polémica de los sexos en la historia de la ciencia*; Pedro Alegría: *Cien años con Martin Gardner*; Mercè Piqueras: *Biología sintética y ciencias sociales, un diálogo difícil*; Alberto Ramos: *El buen uso de los macrodatos*; Emilio Elizalde: *Anaximandro, el primer cosmólogo*; Sara Arganda: *Más neuronas, menos ansiedad*; Raquel Santamarta: *Curiosidades de la física*; J. Vilardell: *Hace...*

ISSN 0210136X Dep. legal: B-38.999-76

Imprime Rotocayfo (Impresia Ibérica) Ctra. N-II, km 600
08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España


Prensa Científica, S.A.